

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/76452 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷: A61K (FR). JOZEFOWICZ, Marcel [FR/FR]; 65, Deuxième avenue, F-60260 Lamorlaye (FR). CORREIA, José [PT/FR]; 1184, route de Lille, F-59230 Saint Amand les Eaux (FR). HUYNH, Rémi [FR/FR]; Appartement 86, Résidence les Palombes, Avenue des Peupliers, F-59230 Saint Amand les Eaux (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/01658
- (22) Date de dépôt international: 15 juin 2000 (15.06.2000)
- (25) Langue de dépôt: français (74) Mandataires: ORES, Béatrice etc.; Cabinet Ores, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).
- (26) Langue de publication: français (81) États désignés (national): CA, JP, US.
- (30) Données relatives à la priorité: 99/07636 16 juin 1999 (16.06.1999) FR (84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): ITERFI [FR/FR]; 18, rue Camille Desmoulins, F-92300 Levallois-Perret (FR). Publiée: — Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): DAHRI-CORREIA, Latifa [FR/FR]; 1184, route de Lille, F-59230 Saint Amand les Eaux (FR). JOZEFONVICZ, Jacqueline [FR/FR]; 65, Deuxième avenue, F-60260 Lamorlaye En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH WOUND HEALING OR ANTI-COMPLEMENTARY ACTIVITY COMPRISING A DEXTRAN DERIVATIVE

(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A ACTION CICATRISANTE OU ANTI-COMPLEMENTAIRE COMPRENANT UN DERIVE DE DEXTRANE

(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions with wound healing or anti-complementary activity, and their uses, said compositions comprising. (1) at least a dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$, a, b, and c respectively representing the degrees of substitution in the groups MC, B and Su, wherein $a \geq 0.6$, $b = 0$ or ≥ 0.1 , and $c = 0$ or ranges widely between 0.1 and 0.5 for a wound healing composition, and $a \geq 0.3$, $b \geq 0.1$ and $c = 0$ or ranges widely between 0.1 and 0.4 for a composition with anti-complementary activity; (2) and at least a pharmaceutically acceptable carrier, said dextran derivative being present in a single unit dose or at a concentration adapted to the desired wound healing or anti-complementary activity.

(57) Abrégé: L'invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques à action cicatrisante ou anti-complémentaire, ainsi qu'à leurs utilisations, lesdites compositions comprenant: (1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, a, b et c représentant respectivement les degrés de substitution en groupements MC, B et Su, dans laquelle a est ≥ 0.6 , b est égal à 0 ou ≥ 0.1 et c est égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,5 dans le cas d'une composition à action cicatrisante, et a est ≥ 0.3 , b est ≥ 0.1 et c est égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,4 dans le cas d'une composition à action anti-complémentaire, (2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique, ledit dérivé de dextrane étant présent à une dose unitaire ou à une concentration adaptée à l'action cicatrisante ou anti-complémentaire recherchée.

WO 00/76452 A2

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A ACTION CICATRISANTE OU
ANTI-COMPLEMENTAIRE COMPRENANT UN DERIVE DE DEXTRANE

La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques à action cicatrisante ou anti-complémentaire comprenant au moins
5 un dérivé de dextrane.

Différents dextrans substitués par des chaînes latérales portant des groupes carboxylates et sulfonates ont été décrits. En particulier, des dérivés du dextrane comportant respectivement 83 % ou 110 % d'unités substituées par des groupes carboxyméthyles, 23 % ou 2,6 % d'unités substituées par des groupes
10 carboxyméthylbenzylamides et 13 % ou 36,5 % d'unités substituées par des groupes sulfonates (groupements sulfonates portés par les unités carboxyméthylbenzylamides), à savoir respectivement le RGTA9 et le RGTA11, ont été décrits pour leur action *in vivo*, chez le rat, sur la réparation cutanée (A. Meddahi *et al.*, Path. Res. Pract., 1994, 190, 923-928 ; A. Meddahi *et al.*, Diabetes & Metabolism (Paris), 1996, 22, 274-278)
15 et sur la régénération musculaire (A. Aamiri *et al.*, Neuroscience Letters, 1995, 201, 243-246 ; J. Gautron *et al.*, C. R. Acad. Sci. Paris, Life sciences, Cell biology, 1995, 318, 671-6 ; A. Aamiri *et al.*, C. R. Acad. Sci. Paris, Life sciences, Neurosciences, 1995, 318, 1037-43).

En ce qui concerne la réparation cutanée, A. Meddahi *et al.* (*ibid*)
20 proposent de combler des plaies cutanées par des pièces de collagène imbibées d'une solution de RGTA9 ou de RGTA11 ; dans ces conditions, une amélioration de la vitesse et de la qualité de la régénération cutanée est constatée. Elle pourrait être expliquée en ce que le RGTA9 ou le RGTA11 piègent, protègent et libèrent les facteurs de croissance endogènes naturellement sécrétés au cours de la cicatrisation
25 cutanée. La protection des facteurs de croissance permettrait d'éviter leur dégradation par les protéases naturelles, préservant ainsi leur aptitude à stimuler la réparation tissulaire.

Dans le domaine de la régénération musculaire, A. Aamiri *et al.* et J. Gautron *et al.* (*ibid*) proposent d'injecter à des rats, dont les muscles rapides (EDL :
30 *Extensor Digitorum Longus*) et/ou lents (*soleus*) ont été écrasés, une solution de RGTA11. Ils constatent une meilleure régénération des muscles suite à cette injection : les muscles traités présentent un plus grand nombre de fibres musculaires et une réinnervation plus rapide.

Toutefois, les RGTA9 et 11 précités, de par leur procédé de
35 préparation, ont l'inconvénient de présenter une distribution irrégulière des groupements chimiques (carboxyméthyles, carboxyméthylbenzylamides et sulfonates)

et des chaînes polysaccharidiques, conduisant à un produit final hétérogène, dont il est difficile de contrôler les propriétés.

Les Inventeurs se sont donc donnés pour but de sélectionner des dérivés de dextrane différents des composés RGTA9 et 11 déjà décrits afin de
5 pourvoir à des compositions pharmaceutiques à action anti-complémentaire ou à action cicatrisante, notamment dans les domaines des cicatrises cutanée, musculaire, oculaire ou de la muqueuse gastrique, qui répondent mieux au besoin de la pratique, notamment en ce qu'elles présentent une activité accrue, et qui soient aptes à être administrées chez l'homme, et ce sous des formes et à des doses adaptées à une
10 efficacité optimale.

Ainsi, les Inventeurs ont mis au point des compositions pharmaceutiques à action cicatrisante et anti-complémentaire à base de dérivés de dextrane particuliers.

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique
15 à action cicatrisante comprenant :

(1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, dans laquelle :

D représente une chaîne polysaccharidique, de préférence constituée par des enchaînements d'unités glucosidiques,

20 MC représente des groupes méthylcarboxylates,

B représente des groupes carboxyméthylbenzylamides,

Su représente des groupes sulfates (sulfatation des fonctions hydroxyles libres portées par les unités glucosidiques),

a, b et c représentent le degré de substitution (ds), exprimé par
25 rapport au nombre de fonctions hydroxyles libres dans une unité glucosidique du dextrane, respectivement en groupements MC, B et Su ; a étant \geq à 0,6, b étant égal à 0 ou \geq à 0,1 et c étant égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,5,

(2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique,

30 ledit dérivé de dextrane étant présent à une dose unitaire comprise entre 0,1 et 50 mg.

On entend par « excipient » tout adjuvant ou véhicule sans action pharmacologique mais permettant la fabrication, la conservation ou l'administration de la composition pharmaceutique. Tout excipient acceptable du point de vue
35 pharmaceutique, choisi par exemple parmi les excipients couramment utilisés en

galénique, peut être utilisé dans la composition pharmaceutique à action cicatrisante selon l'invention.

La composition pharmaceutique selon l'invention comprend ainsi des dérivés de dextrane qui sont significativement différents de ceux décrits dans l'Art antérieur sous les dénominations RGTA9 et 11, et ce notamment en ce qu'ils ne comprennent pas d'unités sulfonates.

Les dérivés du dextrane définis ci-dessus sont considérés comme étant des copolymères constitués par des sous-unités fictives R-OH et R-OX, X pouvant être un groupement méthylcarboxylate (MC), benzylamide (B) ou sulfate (Su), la chaîne polysaccharidique du dextrane non substitué étant considérée comme étant constituée par 300 sous-unités fictives R-OH, au lieu de 100 unités glucosidiques, eu égard au fait qu'une unité glucosidique non substituée comporte trois groupes hydroxyles libres. Ainsi, un dextrane méthylcarboxylate (DMC) avec un degré de substitution (ds) de 1,2 en groupements méthylcarboxylates contient 1,20 groupement substitué (R-MC) et 1,80 groupement hydroxyle libre (R-OH), par unité glucosidique. Il est bien entendu que la somme des degrés de substitution a, b et c, dans la formule générale $DMC_aB_bSu_c$ définie ci-dessus, est inférieure ou égale à 3.

Les dérivés du dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, telle que définie ci-dessus, peuvent être obtenus par un procédé qui comprend les étapes suivantes, comme décrit dans le Brevet français 2 772 382 :

a) **carboxyméthylation** comprenant (i) l'activation d'un dextrane non substitué, par mise en contact dudit dextrane avec un milieu hydro-alcoolique liquide biphasique basique pendant au moins 1 h sous agitation, (ii) addition de l'acide monochloroacétique au produit activé obtenu, à une température comprise entre 40 et 90°C, de préférence à 60°C, le rapport R_{MC} , égal au nombre de moles d'acide monochloroacétique/nombre de moles d'OH étant compris entre 0,3 et 2, (iii) isolement et éventuellement purification du dextrane méthylcarboxylate (DMC) obtenu ;

b) **couplage de la benzylamine sur les groupes méthylcarboxylates (benzylamidification)** comprenant (i) la mise en contact, pendant au moins 2 h et en milieu aqueux acide, du DMC obtenu en a) avec une amine primaire (benzylamine), en présence d'une carbodiimide hydrosoluble telle que le 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoéthyl)-carbodiimide méta-*p*-toluène sulfonate (CMC) ou le chlorohydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl)-carbodiimide (EDC) comme agent de couplage, à une température comprise entre 0°C et 30°C, le rapport molaire carbodiimide hydrosoluble/MC étant compris entre 0,25 et 2 et le rapport molaire

benzylamine/MC étant compris entre 0,25 et 2, (ii) l'isolement du dextrane méthylcarboxyle benzylamide (DMCB) obtenu et éventuellement sa purification ; cette étape, réalisée en milieu homogène et en présence d'une carbodiimide hydrosoluble comme réactif de couplage, permet de maîtriser la réaction et donc la
5 préparation du produit final, ce dernier présentant une homogénéité de la distribution des tailles de chaînes, illustrée par un profil d'élution de type gaussien symétrique en chromatographie d'exclusion stérique haute performance, et une homogénéité de la distribution des groupements chimiques chargés, illustrée par un profil d'élution à un seul pic symétrique en chromatographie d'échange d'ions basse pression ; puis

10 c) sulfatation comprenant (i) la formation d'un sel de trialkylammonium du DMCB obtenu en b), (ii) la solubilisation du sel obtenu dans un solvant polaire anhydre, généralement une base de Lewis (donneur d'électron), telle que le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou la diméthylformamide (DMF) et (iii) l'ajout audit sel en solution, d'un complexe à base de trioxyde de soufre tel que SO₃-pyridine,
15 SO₃-triéthylamine ou SO₃-DMF en solution dans le même solvant, à une température inférieure à 70°C, le rapport molaire complexe à base de trioxyde de soufre/OH libres étant compris entre 0,25 et 12.

Les dérivés de dextrane obtenus conformément à un tel procédé, qui sont utilisés dans la composition pharmaceutique selon l'invention, présentent une
20 homogénéité de la distribution des tailles de chaînes, illustrée par un profil d'élution de type gaussien symétrique en chromatographie d'exclusion stérique haute performance, et une homogénéité de la distribution des groupements chimiques chargés, illustrée par un profil d'élution à un seul pic symétrique en chromatographie d'échange d'ions basse pression. Ces dérivés de dextrane sont tels que la distribution
25 des groupements chimiques confère au produit final une propriété biologique spécifique ; une telle distribution a pour conséquence que la composition chimique de chaque chaîne polysaccharidique est identique à la composition chimique globale du produit. De ce fait, il existe une composition chimique optimale pour une activité biologique spécifique maximale ; il y a donc une relation directe entre la propriété
30 biologique considérée et la composition chimique globale du produit.

De façon particulièrement avantageuse, la composition selon l'invention, qui comprend au moins un dérivé de dextrane tel que décrit ci-dessus, à la dose unitaire sus-mentionnée, permet d'obtenir une action cicatrisante particulièrement efficace.

35 Cette propriété est liée à l'interaction entre les dérivés de dextrane et les facteurs de croissance qui sont naturellement sécrétés au niveau d'un site lésé,

comme cela a été démontré notamment par A. Meddahi *et al.* dans *Journal of Biomedical Materials Research*, 1996, 31, 293-297, par J. Lafont *et al.* dans *Growth factors*, 1998, 16, 23-38 et par F. Blanquaert *et al.* dans *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 44, 63-72. F. Blanquaert *et al.* (*ibid*) ont montré qu'un
5 degré de substitution élevé en unités sulfonates est important pour qu'un dérivé de dextrane interagisse avec des facteurs de croissance. De façon surprenante, les dérivés de dextrane utilisés dans la composition pharmaceutique selon l'invention, qui ne comprennent pas de groupes sulfonates, sont néanmoins capables de protéger les facteurs de croissance, tels que les FGFs (*Fibroblast Growth Factors*), les TGF- α et β
10 (*Transforming Growth Factors*), les IGFs (*Insulin-like Growth Factors*), les EGFs (*Epidermal Growth factors*) et les PDGFs (*Platelet-Derived Growth factors*) contre les dégradations protéolytiques et de favoriser ainsi leur action bénéfique sur la cicatrisation.

L'invention a également pour objet l'utilisation de la composition
15 pharmaceutique définie ci-dessus pour la préparation d'un médicament à action cicatrisante.

Notamment, l'invention a pour objet l'utilisation de la composition pharmaceutique définie ci-dessus pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation de la muqueuse gastrique, auquel cas le dérivé de dextrane est de
20 préférence présent, dans la composition pharmaceutique, à une dose unitaire comprise entre 1,5 et 10 mg.

Dans cette utilisation, la composition pharmaceutique, qui se présente avantageusement sous la forme d'un gel, d'un pansement gastrique, d'un sirop ou d'une solution buvable, est adaptée à une administration par voie orale.

25 De façon particulièrement avantageuse, le dérivé de dextrane peut être enrobé dans un vecteur permettant sa libération prolongée ou sa libération spécifique en un site donné. Il peut s'agir par exemple d'un enrobage gastrorésistant. L'invention a également pour objet l'utilisation de la composition pharmaceutique définie ci-dessus pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation
30 musculaire, auquel cas le dérivé de dextrane est de préférence présent, dans la composition pharmaceutique, à une dose unitaire comprise entre 0,5 et 50 mg.

Une telle composition pharmaceutique se présente par exemple sous la forme d'un gel ou d'une pommade (pour une utilisation par application externe locale), ou encore sous la forme d'une solution isotonique, c'est-à-dire d'une solution
35 dont la pression osmotique est la même que celle du sang. Dans ce dernier cas, la

composition pharmaceutique est adaptée à une administration par voie parentérale, par exemple sous la forme d'une injection intramusculaire.

L'invention a également pour objet l'utilisation de la composition pharmaceutique définie ci-dessus pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation
5 oculaire, auquel cas le dérivé de dextrane est de préférence présent, dans la composition pharmaceutique, à une dose unitaire comprise entre 0,1 et 10 mg.

Dans cette utilisation, la composition pharmaceutique se présente par exemple sous la forme d'un collyre ou d'une pommade ophtalmique.

La présente invention a également pour objet une composition
10 pharmaceutique à action sur la cicatrisation cutanée, adaptée à une administration par la voie topique, comprenant :

(1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_xB_ySu_z$
tel que défini précédemment,

(2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue
15 pharmaceutique,

ledit dérivé de dextrane étant présent à une concentration inférieure à 10 % (en poids/volume).

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une telle composition pharmaceutique pour la préparation d'un médicament à action sur la
20 cicatrisation cutanée, destiné à être administré par la voie topique.

Dans cette utilisation, la composition pharmaceutique peut se présenter sous la forme d'une pâte, d'une pommade, d'un liquide aqueux, d'un liquide huileux, d'un gel aqueux, d'un gel huileux, d'un aérosol, d'une mousse, d'une microémulsion, d'une émulsion multiple, de liposomes ou de nanoparticules.

25 On entend par « pâte » une pâte anhydre, par exemple à base de propylène glycol, de glycérol ou d'acide stéarique. Une pommade peut être obtenue en utilisant du polyéthylène glycol, de la vaseline ou encore de la paraffine liquide.

Ladite composition pharmaceutique pourrait également, par exemple, se présenter sous la forme d'une poudre, c'est-à-dire d'un lyophilisat apte à
30 être remis sous la forme d'une solution au moment de son utilisation.

La composition pharmaceutique à action sur la cicatrisation cutanée selon l'invention peut être appliquée sur la plaie cutanée par la voie topique (voie locale externe), soit directement, soit par l'intermédiaire d'un dispositif médical tel qu'une compresse, de façon classique une compresse en coton ou en tissu, qui est
35 imbibée de la composition selon l'invention, à la concentration indiquée ci-dessus.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique à action anti-complémentaire comprenant :

(1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, dans laquelle :

5 D représente une chaîne polysaccharidique, de préférence constituée par des enchaînements d'unités glucosidiques,

MC représente des groupes méthylcarboxylates,

B représente des groupes carboxyméthylbenzylamides,

10 Su représente des groupes sulfates (sulfatation des fonctions hydroxyles libres portées par les unités glucosidiques),

a , b et c représentent le degré de substitution (ds), exprimé par rapport au nombre de fonctions hydroxyles libres dans une unité glucosidique du dextrane, respectivement en groupements MC, B et Su ; a étant $\geq 0,3$, b étant $\geq 0,1$ et c étant égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,4,

15 (2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique,

ledit dérivé de dextrane étant présent à une dose unitaire comprise entre 5 et 30 mg.

On entend par « excipient » tout adjuvant ou véhicule sans action 20 pharmacologique mais permettant la fabrication, la conservation ou l'administration de la composition pharmaceutique. Tout excipient acceptable du point de vue pharmaceutique, choisi par exemple parmi les excipients couramment utilisés en galénique, peut être utilisé dans la composition pharmaceutique à action anti-complémentaire selon l'invention.

25 La composition pharmaceutique à action anti-complémentaire selon l'invention comprend ainsi des dérivés de dextrane qui sont significativement différents de ceux décrits dans l'Art antérieur sous les dénominations RGTA9 et 11, et ce notamment en ce qu'ils ne comprennent pas d'unités sulfonates.

Les dérivés de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$ présents 30 dans la composition pharmaceutique à action anti-complémentaire selon l'invention sont identiques à ceux décrits précédemment en rapport avec les compositions pharmaceutiques à action cicatrisante conformes à la présente invention. Ils peuvent notamment être obtenus par le procédé décrit dans le Brevet français 2 772 382, auquel cas ils présentent une homogénéité de la distribution des tailles de chaînes, 35 illustrée par un profil d'élution de type gaussien symétrique en chromatographie d'exclusion stérique haute performance, et une homogénéité de la distribution des

groupements chimiques chargés, illustrée par un profil d'élution à un seul pic symétrique en chromatographie d'échange d'ions basse pression.

De façon particulièrement avantageuse, la composition pharmaceutique selon l'invention, qui comprend au moins un dérivé de dextrane tel
5 que décrit ci-dessus, à la dose unitaire sus-mentionnée, permet d'obtenir une action anti-complémentaire particulièrement efficace, et peut être utilisée dans tous les types de maladies ou de traitements faisant intervenir l'activation du système du complément (maladies autoimmunes, rejets de greffes, épurations plasmatiques ou sanguines ...).

10 L'invention a également pour objet l'utilisation de la composition pharmaceutique à action anti-complémentaire définie ci-dessus pour la préparation d'un médicament à action anti-complémentaire.

Dans cette utilisation, la composition pharmaceutique se présente avantageusement sous la forme d'une solution isotonique. Elle est alors administrée
15 par injection (par exemple une injection intraveineuse ou intramusculaire).

La présente invention a, en outre, pour objet un pansement, caractérisé en ce qu'il est imbibé de la composition pharmaceutique à action sur la cicatrisation cutanée, adaptée à une administration par la voie topique, telle que décrite précédemment.

20 On ne sortirait pas du cadre de la présente invention en ajoutant aux compositions pharmaceutiques à action cicatrisante ou anti-complémentaire décrites ci-dessus, si cela est nécessaire, des additifs acceptables du point de vue pharmaceutiques, par exemple des conservateurs, des antioxydants, des antibactériens, des facteurs de pénétration, des colorants, des édulcorants et des arômes, ainsi que un
25 ou plusieurs autres principes actifs, par exemple un antibiotique.

Les compositions pharmaceutiques à action cicatrisante ou anti-complémentaire conformes à l'invention peuvent être utilisées aussi bien en santé humaine qu'en santé animale (c'est-à-dire dans le cadre d'un usage vétérinaire).

En ce qui concerne les doses unitaires mentionnées ci-dessus pour
30 les compositions pharmaceutiques à activité cicatrisante ou anti-complémentaire selon l'invention, elles sont indiquées par rapport à un individu adulte d'environ 70 kg ; toutefois, il est bien entendu que l'Homme de l'Art adaptera ces doses en fonction du poids, de l'âge et de la pathologie ou des symptômes de l'individu.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore
35 d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à

des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention ainsi qu'aux dessins annexés, dans lesquels :

- la figure 1 illustre schématiquement la structure d'un dextrane substitué par les différents groupements chimiques fixés sur les unités glucosidiques ;
- 5 la position du substituant sur les différents carbones des unités de base glucosidiques est présentée en 2, à titre d'exemple ;
- la figure 2 illustre l'activité anti-complémentaire d'un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_xB_ySu_z$; dans cette figure, le CH50 (%), mesuré comme indiqué dans l'exemple 5, est représenté en fonction du temps (heures) ;
- 10 - la figure 3 représente la cicatrisation, après 3 et 7 jours (J3 et J7), d'incisions cutanées dorsales pratiquées sur des rats, les plaies étant traitées soit par une solution physiologique (photographies de la colonne 1), soit par une solution d'un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_xB_ySu_z$ (photographies de la colonne 2).

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés
15 uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1 : Absence de groupes sulfonates dans les différents dérivés de dextrane de formule générale $DMC_xB_ySu_z$ utilisés dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention.

20 a) Protocole

Le protocole de désulfatation suivant, propre à désulfater divers produits sans éliminer des groupes sulfonates éventuellement présents, a été suivi.

Le produit sous forme de sel de sodium (250 mg, 10 ml) est agité
lentement à température ambiante avec 3 ml de résine échangeuse de cations
25 (Amberlite® IR120 H+, 16-45 mesh, capacité d'échange totale : 1,9 meq/ml). Après 2 h, la solution acide est filtrée, neutralisée avec de la pyridine (1 à 2 ml) jusqu'à un pH de 6-6,5 et évaporée à sec. Le sel de pyridinium obtenu est repris 3 fois avec 10 ml de méthanol anhydre et évaporé à sec.

Le résidu est dispersé dans 25 ml d'un mélange 90:9:1 en
30 diméthylsulfoxyde (DMSO), méthanol et pyridine. La solution est agitée dans un bain d'huile chauffé à 90°C pendant 72 h. La réaction est arrêtée en ajoutant 20 ml d'eau bidistillée froide, puis le mélange est neutralisé avec une solution aqueuse de NaOH 1M. Le produit désulfaté est purifié par chromatographie d'exclusion stérique basse pression sur une colonne Séphadex® G15 puis diafiltré sur cellule équipée d'une
35 membrane de seuil de coupure 1000 Da. Entre 160 et 210 mg de produit désulfaté sont obtenus.

Les produits soumis à ce protocole sont des dérivés de dextrane dont les compositions sont les suivantes, D, MC, B, Su et S représentant respectivement les unités glucosidiques de la chaîne polysaccharidique, les groupes méthylcarboxylates, les groupes carboxyméthylbenzylamides, les groupes sulfates et les groupes sulfonates :

- A : $DMC_aB_bSu_cS_d$: $\underline{a} = 0,87$, $\underline{b} = 0,16$, $\underline{c} = 0,5$ et $\underline{d} = 0,10$,
 B : $DMC_aB_bSu_cS_d$: $\underline{a} = 0,87$, $\underline{b} = 0,16$, $\underline{c} = 0,6$ et $\underline{d} = 0,07$,
 C : $DMC_aB_bSu_cS_d$: $\underline{a} = 0,87$, $\underline{b} = 0,16$, $\underline{c} = 1,0$ et $\underline{d} = 0,05$,
 D : $DMC_aB_bSu_c$: $\underline{a} = 0,81$, $\underline{b} = 0,18$ et $\underline{c} = 0,40$,
 E : $DMC_aB_bSu_c$: $\underline{a} = 0,81$, $\underline{b} = 0,18$ et $\underline{c} = 0,30$,
 F : DMC_aSu_c : $\underline{a} = 0,95$ et $\underline{c} = 0,48$,
 G : DMC_aSu_c : $\underline{a} = 0,95$ et $\underline{c} = 0,93$

Les composés A à C, F et G correspondent à des composés de référence, alors que les composés D et E correspondent à des dérivés de dextrane utilisés dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention.

b) Résultats

Le tableau I regroupe les teneurs en soufre, mesurées par analyse élémentaire, par rapport à 100 g du dérivé de dextrane, avant et après désulfatation pour chacun des produits A à G décrits ci-dessus.

Tableau I : teneurs en soufre.

Dérivé de dextrane	Avant désulfatation. Soufre (g/100 g)	Après désulfatation. Soufre (g/100 g)
A	1,91	0,43
B	2,00	0,25
C	3,00	0,15
D	1,18	0
E	0,96	0
F	1,66	0
G	2,80	0

Après désulfatation, on constate l'absence totale de soufre dans les produits D à G, préparés à partir d'un complexe SO_3 -pyridine, alors que les produits A à C présentent un taux en soufre nettement inférieur, mais non nul. Il ressort donc de ces résultats que l'absence de soufre correspond à l'absence de groupes sulfonates.

Pour confirmer ce résultat, un sel de sodium de l'acide sulfanilique (sel de sodium de l'acide para-aniline-sulfonique : $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{Na}$) a été couplé à un dérivé de dextrane de formule générale DMC_a , dans laquelle $a = 0,95$, en suivant le même procédé que celui précédemment décrit pour coupler la benzylamine sur un dérivé de dextrane portant des groupes carboxyméthyles. Le dérivé obtenu ne contient donc, outre des groupes carboxyméthyles, que des groupes sulfonates. Sa teneur en soufre est de 1,20 g/100 g. Après soumission de ce dérivé au protocole de désulfatation décrit ci-dessus, sa teneur en soufre est de 1,08 g/100 g. Les groupements sulfonates ne sont donc globalement pas atteints par le procédé de désulfatation. L'absence de soufre dans les dérivés du dextrane traités par désulfatation signifie donc bien une absence de groupes sulfonates.

Il ressort ainsi de cet exemple que les dérivés de dextrane de formule générale $\text{DMC}_a\text{B}_b\text{Su}_c$ utilisés dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention ne possèdent pas de groupes sulfonates.

EXEMPLE 2 : Action d'un dérivé de dextrane de formule générale $\text{DMC}_a\text{B}_b\text{Su}_c$ *in vivo* sur la cicatrisation cutanée.

a) Protocole

Les animaux utilisés sont des lapins albinos de souche néo-zélandaise, âgés de 1 an et pesant de 3,5 à 4,0 kg. On utilise deux lots d'animaux, chacun étant constitué de 6 mâles et de 6 femelles. Le premier lot est traité par un dérivé de dextrane de formule générale $\text{DMC}_a\text{B}_b\text{Su}_c$ avec $a = 0,80$, $b = 0,20$ et $c = 0,20$, alors que le deuxième lot sert de contrôle, les animaux ne recevant qu'une solution physiologique.

Le protocole suivi est le suivant :

- deux plaies cutanées dermo-épidermiques de 6 mm de diamètre sont pratiquées de part et d'autre de l'axe vertébral,
- une compresse imbibée, selon les lots d'animaux, soit d'une solution à 50 $\mu\text{g/ml}$, dans un tampon PBS, du dérivé de dextrane mentionné ci-dessus, soit d'une solution physiologique, est appliquée deux fois par jour sur les plaies cutanées,
- des examens des plaies et de l'état général des animaux sont réalisés quotidiennement, l'évolution de la cicatrisation étant effectuée par des prélèvements au niveau des plaies à J2, J4, J6, J8, J10, J15 et J30 (le processus cicatriciel est considéré en jours à partir de la date à laquelle les plaies cutanées sont effectuées),
- les prélèvements sont préparés sous forme de coupes et sont

analysés par des études histologiques.

b) Résultats

Les différents phénomènes histologiques constatés sont résumés dans les tableaux II à IV ci-après.

- 5 Le tableau II résume l'état de la matrice extracellulaire en fonction du nombre de jours de cicatrisation, selon les critères suivants : présence de cellules inflammatoires et de fibroblastes (0 : absence de ces cellules ; +, ++ et +++ : présence de ces cellules, leur nombre étant d'autant plus important que le nombre de signes + est élevé) et caractéristiques des vaisseaux sanguins (+ : présence de vaisseaux ; 0 : absence de vaisseaux ; haut : vaisseaux étudiés sur la partie supérieure de la coupe histologique ; bas : vaisseaux étudiés sur la partie inférieure de la coupe histologique, correspondant à la partie la plus proche du derme).
- 10

Tableau II : matrice extracellulaire.

Jours de cicatrisation	Cellules inflammatoires		Fibroblastes		Vaisseaux (vx)	
	Animaux traités	contrôle	Animaux traités	contrôle	Animaux traités	contrôle
2	+	+++	+	0	0	0
4	+	++	++	+	haut : vx arrondis bas : vx matures	haut : 0 bas : vx dirigés vers le haut de la plaie
6	0	++	+++	++	vx matures	haut : vx allongés et matures
15	0	0	+	++	+	+
30	0	0	+	+	peu de vx	peu de vx

15

- Il ressort du tableau II que la maturation de la matrice extracellulaire est plus importante et plus précoce chez les animaux traités par le dérivé de dextrane par rapport au groupe de contrôle. En particulier, les cellules inflammatoires sont moins nombreuses dans les plaies traitées par le dérivé de dextrane, par rapport aux plaies non traitées, qui révèlent une persistance des phénomènes inflammatoires. Dans les plaies traitées par le dérivé de dextrane, on note également que les fibroblastes,
- 20

outre leur apparition plus précoce, sont orientés et produisent une matrice extracellulaire plus importante.

- Le tableau III résume l'état de l'épiderme, dans les cas où il est présent, en fonction du nombre de jours de cicatrisation, le terme « migration » indiquant une initiation de la reconstruction de l'épiderme par la migration des kératinocytes.

Tableau III : épiderme.

jours de cicatrisation	animaux traités	contrôle
2	absence	absence
4	migration	migration
6	reconstitué et différencié	migration
15	mature	reconstitué et en maturation
30	mature	mature

- De façon classique, la régénération de l'épiderme implique une migration des cellules du derme, suivie d'une phase de reconstruction, au cours de laquelle les cellules prolifèrent, puis d'une maturation de l'épiderme régénéré. Il ressort du tableau III que l'épiderme se reconstruit nettement plus vite chez les animaux traités par le dérivé de dextrane que chez les groupe de contrôle.

- Le tableau IV ci-dessous résume la cinétique d'apparition du facteur de croissance TGF β (*Transforming Growth Factor*) au niveau des plaies en fonction du nombre de jours de cicatrisation (0 : absence de TGF β ; +, ++ et +++ : présence de TGF β , en quantité d'autant plus importante que le nombre de signes + est élevé).

Tableau IV : cinétique d'apparition du facteur de croissance TGF β .

jours de cicatrisation	animaux traités	contrôle
2	0	0
4	+++	+
6	+	++
15	0	0
30	0	0

Il ressort du tableau IV que la cinétique d'apparition du facteur de croissance TGF β diffère chez les animaux traités par un dérivé de dextrane par rapport aux animaux non traités : le TGF β apparaît en grande quantité dès J4 chez les animaux traités, alors qu'il n'apparaît substantiellement qu'à J6 chez les animaux non traités, et ce en quantité moindre.

EXEMPLE 3 : Autre protocole d'évaluation de l'action *in vivo* d'un dérivé de dextrane de formule générale DMC $_a$ B $_b$ Su $_c$ sur la cicatrisation cutanée.

a) Protocole.

Les animaux utilisés sont des rats « hairless » âgés de 13 semaines, sur lesquels sont pratiquées des incisions cutanées dorsales de 6 cm de longueur. Quatre points de suture sous-cutanés au fil tressé résorbable (polyglatine 910, Vicryl®, taille 5/0, ETHICON, France) espacés les uns des autres de 1,5 cm sont réalisés afin de permettre le rapprochement et l'apposition des berges de l'incision.

Les animaux sont répartis en deux groupes :

- un premier groupe de 10 rats est traité par une solution à 50 μ g/ml, dans un tampon PBS, d'un dérivé de dextrane de formule générale DMC $_a$ B $_b$ Su $_c$ avec $a = 0,65$, $b = 0,12$ et $c = 0,33$,

- un second groupe de 10 rats, servant de témoin négatif, est traité uniquement par une solution physiologique.

Les plaies sont traitées une fois par jour pendant 4 jours avec les solutions mentionnées ci-dessus, par application topique à l'aide d'une compresse imbibée desdites solutions. Deux heures après avoir été traitées, les plaies sont recouvertes d'un pansement stérile. Une étude de résistance à la traction des cicatrices est réalisée après 3 et 7 jours (J3 et J7) à partir de bandelettes cutanées prélevées au niveau de la plaie. Un tensiomètre est utilisé pour mesurer la traction maximale (en grammes) exercée sur ces échantillons cutanés avant rupture.

b) Résultats.

La résistance à la rupture des plaies à J3 et à J7 est la suivante :

- plaies traitées par le dérivé de dextrane : 1500 grammes (J3) et 2200 grammes (J7),

- plaies traitées uniquement par une solution physiologique : 900 grammes (J3) et 1200 grammes (J7),

La figure 3 représente des photographies des plaies traitées uniquement par une solution physiologique (photographies de la colonne 1) et des plaies traitées par la solution du dérivé de dextrane (photographies de la colonne 2).

On remarque une cicatrisation de bien meilleure qualité lorsque les plaies sont traitées à l'aide du dérivé de dextrane, par rapport aux plaies des animaux témoins.

EXEMPLE 4 : Action d'un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$ *in vivo* sur la cicatrisation gastrique.

5 a) Protocole

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley, âgés de 12 semaines et pesant de 200 à 250 g. On utilise trois lots d'animaux, chacun étant constitué de 4 animaux :

10 - le premier lot est traité par un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$ avec $a = 0,75$, $b = 0,25$ et $c = 0,15$, à raison de 50 $\mu\text{g/kg}$,

- le deuxième lot sert de contrôle, les animaux étant traités par un dextrane natif T40 (Pharmacia Fine Chemical ; masse molaire moyenne en poids M_w : 37500 g/mol ; M_w/M_n : 1,7, M_n représentant la masse moyenne en nombre), à raison de 50 $\mu\text{g/kg}$,

15 - le troisième lot est traité par la prostaglandine E2 (Sigma ; dose de 10 $\mu\text{g/kg}$), qui a un effet protecteur de la muqueuse gastrique contre les produits irritants induisant une réaction inflammatoire locale. Ce lot correspond donc à un témoin positif.

20 Le dérivé de dextrane, le dextrane natif et la prostaglandine E2 sont dissous dans du sérum physiologique et administrés aux animaux par voie orale.

Les animaux sont sacrifiés à différents stades de la cicatrisation, à savoir à J2, J4, J7 et J14, le processus cicatriciel étant considéré en jours à partir de la date à laquelle l'irritation gastrique est induite. La muqueuse gastrique est récupérée en vue de deux études :

25 - la quantification de l'atteinte de la muqueuse gastrique,
- l'isolement des récepteurs de facteurs de croissance (EGF : *Epidermal Growth Factor* ; PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor* et TGF : *Transforming Growth Factor*). Ces facteurs de croissance sont en effet connus pour leur rôle important dans la cicatrisation gastrique : le TGF et l'EGF contrôlent la
30 prolifération cellulaire en se fixant sur leurs récepteurs, alors que l'EGF favorise la restauration tissulaire et l'apparition de microvaisseaux.

b) Résultats

o *Atteinte de la muqueuse gastrique.*

35 Le tableau V regroupe les résultats de l'étude macroscopique de la réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse gastrique, effectuée selon le barème suivant :

- (0) Muqueuse normale.
 (+) Petites stries hémorragiques superficielles.
 (++) Stries hémorragiques superficielles, courtes et larges.
 (+++) Stries hémorragiques superficielles, longues et larges.
 5 (++++ Perforations.

Tableau V : atteinte de la muqueuse gastrique.

jours	dérivé de dextrane	prostaglandine E2	dextrane T40
J2	++	++	+++
J4	+	+	+++
J7	+	+	++
J14	0	0	++

Il ressort du tableau V que le dérivé de dextrane exerce des effets comparables à ceux de la prostaglandine E2, mais bien meilleurs que ceux du dextrane T40.

Ces résultats traduisent le fait que le dérivé de dextrane est capable de protéger les facteurs de croissance endogènes responsables de l'accélération de la cicatrisation de la muqueuse gastrique.

- 15 ◦ *Récepteurs de facteurs de croissance.*

La cicatrisation gastrique se manifeste par l'augmentation des récepteurs de deux facteurs de croissance : EGF et PDGF. Au jour J4, le groupe traité par le dérivé de dextrane présente 1,7 à 1,8 fois plus de récepteurs à ces deux facteurs de croissance que le groupe traité par le dextrane T40. Au jour J7, la quantité de récepteurs à ces deux facteurs de croissance est 3 fois supérieure dans le groupe traité par le dérivé de dextrane, par rapport au groupe traité par le dextrane T40.

EXEMPLE 5 : Action d'un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_xB_ySu_z$ *in vivo* sur la cicatrisation musculaire.

a) Protocole

25 Les animaux utilisés sont des rats mâles Wistar, âgés de 12 semaines et pesant de 200 à 300 g. On utilise deux lots d'animaux, chacun étant constitué de 6 rats.

Le protocole suivi est le suivant : après anesthésie par de l'éther, les muscles des pattes postérieures sont dégagés de la loge antérieure de la jambe et lésés mécaniquement par application, pendant 10 secondes, d'une pression constante sur toute la longueur du muscle à l'aide d'une pince de péan maintenue au deuxième cran.

Le muscle est ensuite remplacé dans sa loge après avoir reçu une injection de 200 µl soit d'une solution de 20 µg/ml de dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$ avec $a = 0,75$, $b = 0,25$ et $c = 0,15$ (patte droite), soit d'une solution physiologique (patte gauche). Le muscle est laissé en place pendant 3 minutes afin de laisser le produit diffuser, puis la peau est suturée.

Les muscles traités (pattes postérieures droites et gauches) sont prélevés après 7 jours et congelés à -150°C . Des coupes transversales de 10 µm sont alors effectuées dans la région médiane du muscle. Les coupes séchées sont colorées par le trichrome de Gomori.

b) Résultats

Le tableau VI regroupe l'analyse morphométrique du nombre de fibres et de leur diamètre, effectuée sur des montages micrographiques correspondant à une hémicoupe transversale du muscle.

Tableau VI : Analyse morphométrique des muscles.

	Muscle traité par le dérivé de dextrane	Muscle traité par le sérum physiologique
Diamètre des muscles (mm)	$6,5 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$
Nombre de faisceaux musculaires par coupe	21 ± 2	11 ± 3
Nombre de fibres par faisceau	78 ± 10	65 ± 5
Densité des fibres (nombre/mm ²)	722 ± 52	83 ± 12

Il ressort du tableau VI que les muscles traités par le dérivé de dextrane se régénèrent plus rapidement que les muscles non traités : la densité de fibres est nettement plus élevée que celle des muscles n'ayant reçu qu'une solution de sérum physiologique. Le nombre de faisceaux musculaires et le diamètre des muscles traduisent respectivement une réorganisation musculaire accélérée et un degré de maturation des muscles amélioré dans le cas d'un traitement par le dérivé de dextrane.

EXEMPLE 6 : Action d'un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$ in vivo sur la cicatrisation oculaire.

a) Protocole

On utilise 20 lapins albinos de souche néo-zélandaise (10 mâles et 10 femelles), âgés de 1 an et pesant de 2,5 à 3 kg, auxquels un filtre de 5,5 mm imbibé d'une solution de soude 1N a été placé pendant 60 secondes dans l'œil droit, et qui sont répartis en 4 groupes de 5 animaux :

- le premier groupe est traité, trois fois par jour, par 100 µl d'une solution contenant 0,1 ng de FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor-2*) ;

- le second groupe est traité, trois fois par jour, par 100 µl d'une solution isotonique contenant 50 µg/ml de dérivé de dextrane de formule générale
5 $DMC_aB_bSu_c$ avec $a = 0,75$, $b = 0,31$ et $c = 0,34$;

- le troisième groupe est traité, trois fois par jour, par 100 µl d'une solution contenant 0,1 ng de FGF-2 et 50 µg/ml du dérivé de dextrane sus-mentionné ;

- le quatrième groupe (contrôle) est traité, trois fois par jour, par 100 µl d'une solution de tampon PBS.

10 La vitesse de cicatrisation oculaire des quatre groupes d'animaux est comparée par des études histologiques réalisées aux jours J1, J2, J4, J6 et J8.

b) Résultats

Il ressort des études histologiques réalisées que la durée de cicatrisation oculaire, exprimée selon une moyenne pour chaque groupe d'animaux,
15 est de 4 jours pour le troisième groupe, 5 jours pour le premier groupe, 6 jours pour le second groupe et 8 jours pour le groupe de contrôle. La cicatrisation oculaire est donc plus rapide chez les animaux traités par le dérivé de dextrane, par rapport au groupe de contrôle. On remarque également que la cicatrisation est plus précoce quand le dérivé de dextrane est combiné à un facteur de croissance, et ce en comparaison au dérivé de
20 dextrane et au facteur de croissance seul, ce qui montre l'effet protecteur et potentialisateur du dérivé de dextrane utilisé dans les compositions selon la présente invention vis-à-vis des facteurs de croissance.

EXEMPLE 7 : Action anti-complémentaire *in vivo* d'un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$.

25 a) Protocole

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley, âgés de 12 semaines et pesant de 200 à 300 g. On utilise trois lots d'animaux, chacun étant constitué de 5 rats :

- le premier lot reçoit une injection de 500 µl d'une solution
30 contenant du Séphadex® G25 à raison de 20 µg (le Séphadex® est un activateur de la voie alterne du système du complément chez l'homme),

- le second lot reçoit une injection de 500 µl d'une solution contenant du Séphadex® G25 à raison de 20 µg ainsi que 50 µg de dextrane natif (40 000 g/mol),

35 - le troisième groupe reçoit une injection de 500 µl d'une solution contenant du Séphadex® G25 à raison de 20 µg ainsi que 50 µg de dérivé de dextrane

de formule générale $DMC_aB_bSu_c$ avec $a = 0,60$, $b = 0,35$ et $c = 0,25$.

En tant qu'activateur du système du complément, le lambda-carraghénane peut être utilisé à la place du Séphadex® selon le protocole suivant, qui aboutit aux mêmes résultats que ceux indiqués ci-après :

- 5 - le premier lot d'animaux reçoit une injection de 200 µl d'une solution de lambda-carraghénane à 1% (m/V) dans du NaCl à 0,9%,
- le second lot d'animaux reçoit une injection de 200 µl de cette solution de de lambda-carraghénane, suivie (30 minutes après) d'une injection de 100 µl du dérivé de dextrane,
- 10 - le troisième lot d'animaux reçoit une injection de 200 µl de cette solution de de lambda-carraghénane, suivie (30 minutes après) d'une injection de 100 µl d'une solution saline à 0,9%.

Le clivage de la protéine C3 est déterminé par immunoélectrophorèse avec un anticorps anti-C3.

- 15 L'action anticomplémentaire est étudiée selon un dosage hémolytique ou CH50, selon un protocole dans lequel le sérum des rats, prélevé à différents intervalles de temps, est activé par des érythrocytes de mouton sensibilisés par des anticorps de lapin antiglobules rouges de mouton (EA). Par définition, une unité CH50 correspond à la concentration de protéines du complément (contenue dans
- 20 un millilitre de sérum) capable d'induire l'hémolyse de 50 % de 2×10^7 EA activés dans un milieu réactionnel où sont maintenus constants le volume, la température et le temps de réaction. Le nombre de sites hémolytiques par cellule est calculé.

b) Résultats

- Une immunoélectrophorèse avec un anticorps anti-C3 faite sur le
- 25 sérum des rats ayant reçu le dérivé de dextrane (troisième lot d'animaux) ne montre pas de clivage de la protéine C3, contrairement aux sérums des rats ayant reçu le dextrane natif et/ou le Séphadex® (premier et second lots d'animaux).

Le dextrane natif n'a aucun effet sur l'inhibition de l'activation du complément.

- 30 Le dérivé de dextrane utilisé dans la composition pharmaceutique selon l'invention induit une action inhibitrice du complément très rapide, comme le montre la figure 2, qui représente le CH50 (%) en fonction du temps (heures). Cette se poursuit 4 heures après l'injection. Le CH50 revient à son niveau initial 20 heures après l'injection.

REVENDICATIONS

1°) Composition pharmaceutique à action cicatrisante comprenant :

(1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$,

5 dans laquelle :

D représente une chaîne polysaccharidique, de préférence constituée par des enchaînements d'unités glucosidiques,

MC représente des groupes méthylcarboxylates,

B représente des groupes carboxyméthylbenzylamides,

10 Su représente des groupes sulfates (sulfatation des fonctions hydroxyles libres portées par les unités glucosidiques),

a, b et c représentent le degré de substitution (ds), exprimé par rapport au nombre de fonctions hydroxyles libres dans une unité glucosidique du dextrane, respectivement en groupements MC, B et Su ; a étant \geq à 0,6, b étant égal à 0 ou \geq à 0,1 et c étant égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,5,

15 (2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique,

ledit dérivé de dextrane étant présent à une dose unitaire comprise entre 0,1 et 50 mg.

20 2°) Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament à action cicatrisante.

3°) Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation de la muqueuse gastrique.

25 4°) Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la dose unitaire dudit dérivé de dextrane est comprise entre 1,5 et 10 mg.

5°) Utilisation selon la revendication 3 ou la revendication 4, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique se présente sous la forme d'un gel, d'un pansement gastrique, d'un sirop ou d'une solution buvable.

30 6°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisée en ce que ledit dérivé de dextrane est enrobé dans un vecteur.

7°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est adaptée à une administration par voie orale.

8°) Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation musculaire.

9°) Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que la dose unitaire dudit dérivé de dextrane est comprise entre 0,5 et 50 mg.

10°) Utilisation selon la revendication 8 ou la revendication 9, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique se présente sous la forme d'un gel, d'une pommade ou d'une solution isotonique.

11°) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est adaptée à une administration par application locale externe ou par voie parentérale.

12°) Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation oculaire.

13°) Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la dose unitaire dudit dérivé de dextrane est comprise entre 0,1 et 10 mg.

14°) Utilisation selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique se présente sous la forme d'un collyre ou d'une pommade ophtalmique.

15°) Composition pharmaceutique à action sur la cicatrisation cutanée, adaptée à une administration par la voie topique, comprenant :

(1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, dans laquelle :

D représente une chaîne polysaccharidique, de préférence constituée par des enchaînements d'unités glucosidiques,

MC représente des groupes méthylcarboxylates,

B représente des groupes carboxyméthylbenzylamides,

Su représente des groupes sulfates (sulfatation des fonctions hydroxyles libres portées par les unités glucosidiques),

a, b et c représentent le degré de substitution (ds), exprimé par rapport au nombre de fonctions hydroxyles libres dans une unité glucosidique du dextrane, respectivement en groupements MC, B et Su ; a étant $\geq 0,6$, b étant égal à 0 ou $\geq 0,1$ et c étant égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,5,

(2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique,

ledit dérivé de dextrane étant présent à une concentration inférieure à 10 % (en poids/volume).

16°) Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 15 pour la préparation d'un médicament à action sur la cicatrisation cutanée, destiné à être administré par la voie topique.

17°) Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique se présente sous la forme d'une pâte, d'une pommade, d'un liquide aqueux, d'un liquide huileux, d'un gel aqueux, d'un gel huileux, d'un aérosol, d'une mousse, d'une microémulsion, d'une émulsion multiple, de liposomes ou de nanoparticules.

18°) Composition pharmaceutique à action anti-complémentaire comprenant :

(1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, dans laquelle :

D représente une chaîne polysaccharidique, de préférence constituée par des enchaînements d'unités glucosidiques,

MC représente des groupes méthylcarboxylates,

B représente des groupes carboxyméthylbenzylamides,

Su représente des groupes sulfates (sulfatation des fonctions hydroxyles libres portées par les unités glucosidiques),

a, b et c représentent le degré de substitution (ds), exprimé par rapport au nombre de fonctions hydroxyles libres dans une unité glucosidique du dextrane, respectivement en groupements MC, B et Su ; a étant \geq à 0,3, b étant \geq à 0,1 et c étant égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,4,

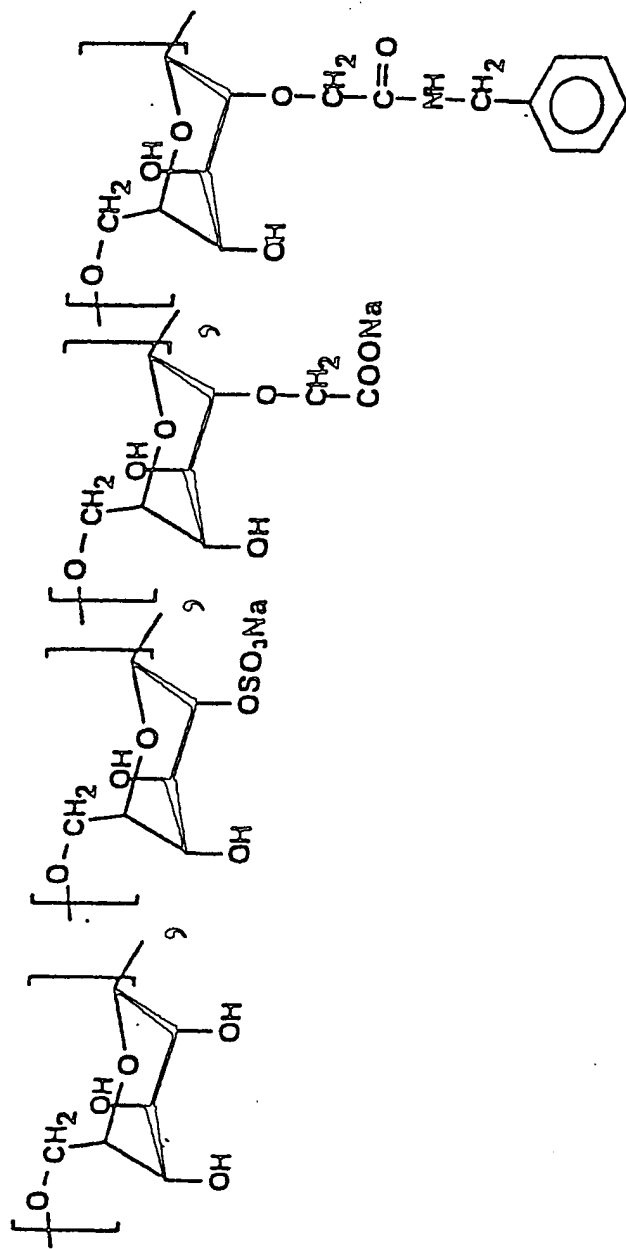
(2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique,

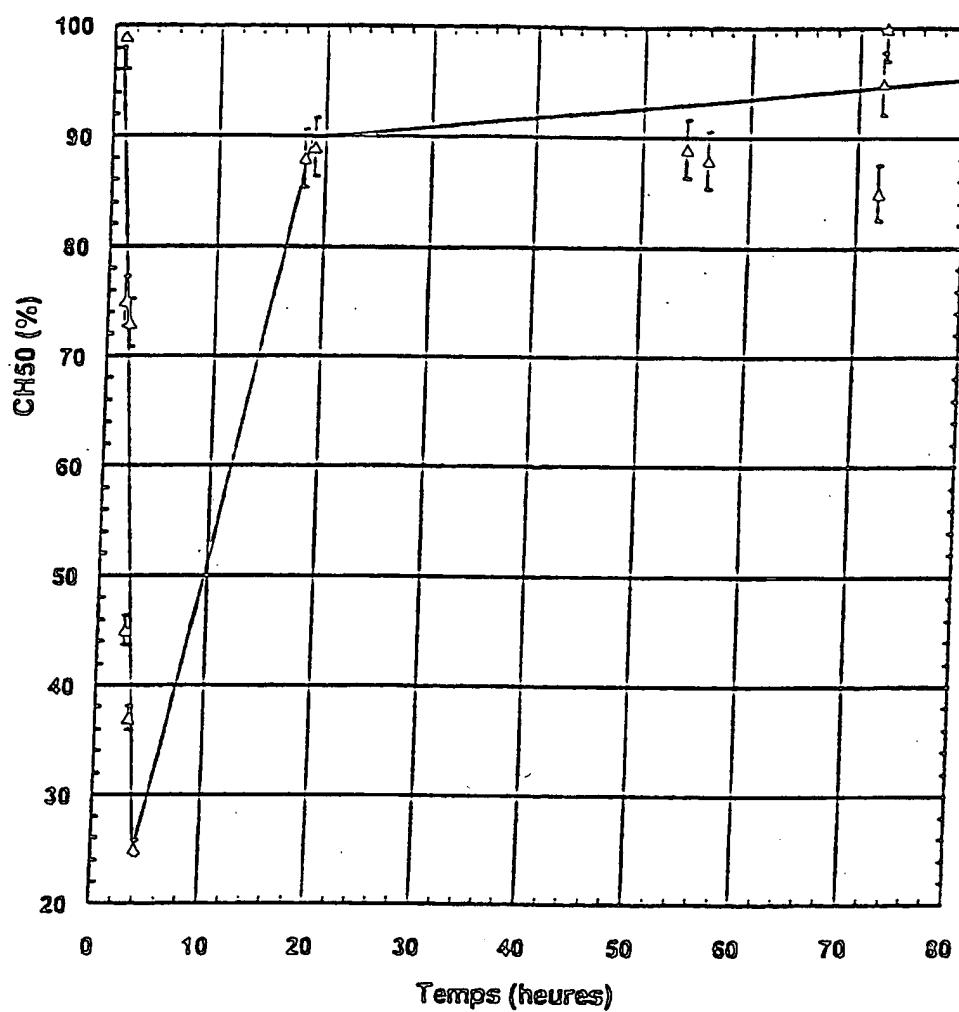
ledit dérivé de dextrane étant présent à une dose unitaire comprise entre 5 et 30 mg.

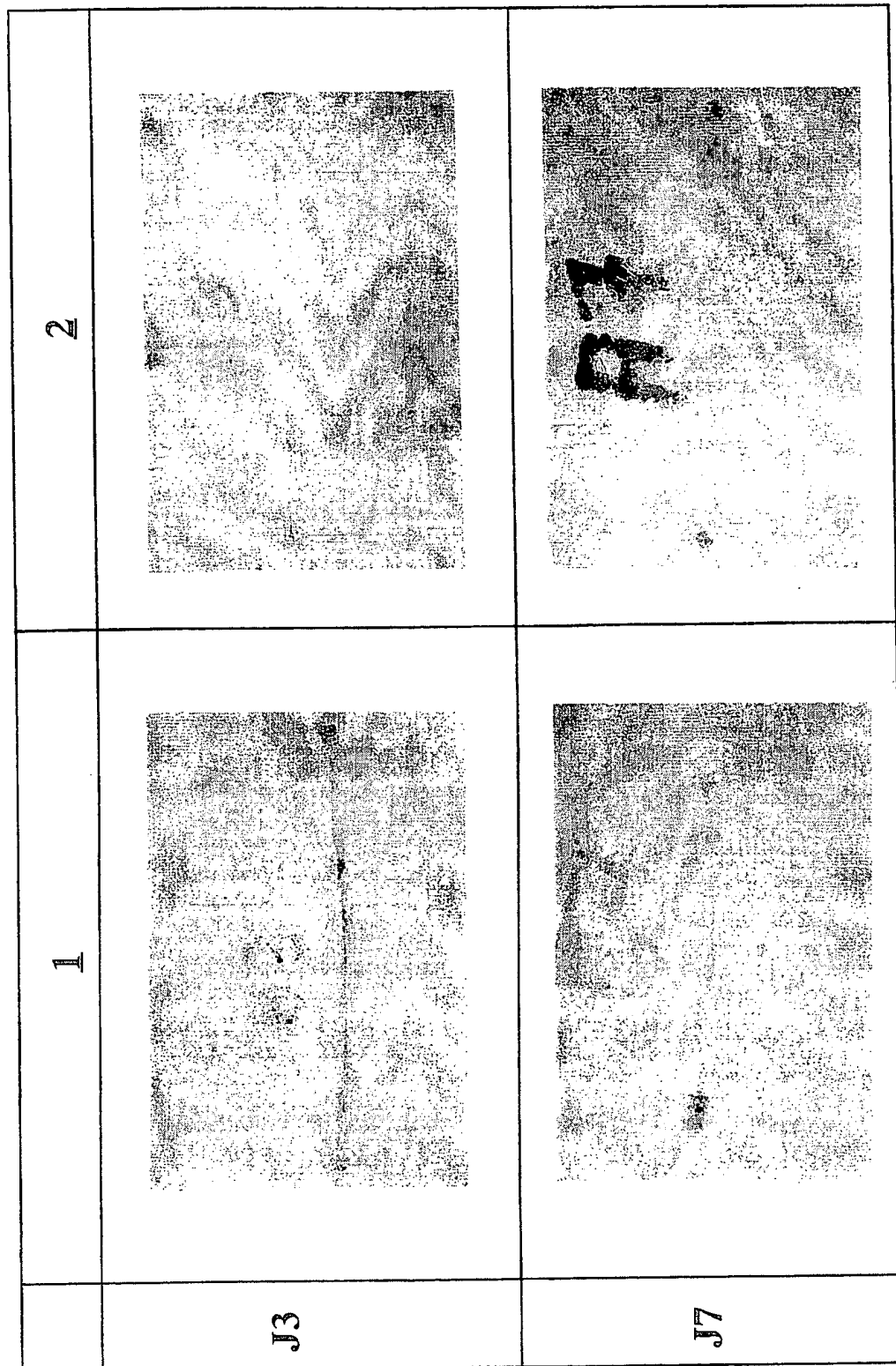
19°) Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 18 pour la préparation d'un médicament à action anti-complémentaire.

20°) Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique se présente sous la forme d'une solution isotonique.

21°) Pansement, caractérisé en ce qu'il est imbibé de la composition pharmaceutique selon la revendication 15.

FIGURE 1

FIGURE 2

FIGURE 3

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/76452 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/715, C08B

37/02, A61P 1/04, 17/02, 21/00, 27/00

F-60260 Lamorlaye (FR). JOZEFOWICZ, Marcel [FR/FR]; 65, Deuxième avenue, F-60260 Lamorlaye (FR). CORREIA, José [PT/FR]; 1184, route de Lille, F-59230 Saint Amand les Eaux (FR). HUYNH, Rémi [FR/FR]; Appartement 86, Résidence les Palombes, Avenue des Peupliers, F-59230 Saint Amand les Eaux (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR00/01658

(22) Date de dépôt international : 15 juin 2000 (15.06.2000)

(74) Mandataires : ORES, Béatrice etc.; Cabinet Ores, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).

(25) Langue de dépôt :

français

(81) États désignés (national) : CA, JP, US.

(26) Langue de publication :

français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Données relatives à la priorité :

99/07636

16 juin 1999 (16.06.1999) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ITERFI [FR/FR]; 18, rue Camille Desmoulins, F-92300 Levallois-Perret (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

9 août 2001

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DAHRI-CORREIA, Latifa [FR/FR]; 1184, route de Lille, F-59230 Saint Amand les Eaux (FR). JOZEFOWICZ, Jacqueline [FR/FR]; 65, Deuxième avenue,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH WOUND HEALING OR ANTI-COMPLEMENTARY ACTIVITY COMPRISING A DEXTRAN DERIVATIVE

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A ACTION CICATRISANTE OU ANTI-COMPLEMENTAIRE COMPRENANT UN DERIVE DE DEXTRANE

(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions with wound healing or anti-complementary activity, and their uses, said compositions comprising. (1) at least a dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$, wherein: MC represents methylcarboxylate groups; B represents carboxymethylbenzylamide groups; Su represents sulphate groups (sulphation of free hydroxyl functions borne by the glucoside units); a, b, and c respectively representing the degrees of substitution in the groups MC, B and Su, wherein $a \geq 0.6$, $b = 0$ or ≥ 0.1 , and $c = 0$ or ranges widely between 0.1 and 0.5 for a wound healing composition, and $a \geq 0.3$, $b \geq 0.1$ and $c = 0$ or ranges widely between 0.1 and 0.4 for a composition with anti-complementary activity; (2) and at least a pharmaceutically acceptable carrier, said dextran derivative being present in a single unit dose or at a concentration adapted to the desired gastric, muscular, ophthalmologic wound healing or anti-complementary activity (replacing plasma).

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques à action cicatrisante ou anti-complémentaire, ainsi qu'à leurs utilisations, lesdites compositions comprenant: (1) au moins un dérivé de dextrane de formule générale $DMC_aB_bSu_c$, MC représente des groupes méthylcarboxylates, B représente des groupes carboxyméthylbenzylbenzylamides, Su représente des groupes sulfates (sulfatation des fonctions hydroxyles libres portées par les unités glucosidiques), a, b et c représentant respectivement les degrés de substitution en groupement MC, B et Su, dans laquelle a est $\geq 0,6$, b est égal à 0 ou $\geq 0,1$ et c est égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,5 dans le cas d'une composition à action cicatrisante, et a est $\geq 0,3$, b est $\geq 0,1$ et c est égal à 0 ou compris, de façon large, entre 0,1 et 0,4 dans le cas d'une composition à action anti-complémentaire, (2) ainsi qu'au moins un excipient acceptable du point de vue pharmaceutique, ledit dérivé de dextrane étant présent à une dose unitaire ou à une concentration adaptée à l'action cicatrisante gastrique, musculaire, ophtalmologique ou anti-complémentaire (Remplaçant le plasma) recherchée.

WO 00/76452 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/715 C08B37/02 A61P1/04 A61P17/02 A61P21/00
A61P27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MAIGA-REVEL O ET AL: "New investigations on heparin-like derivatized dextrans: CMDBS, synergistic role of benzylamide and sulfate substituents in anticoagulant activity"</p> <p>CARBOHYDRATE POLYMERS, GB, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS LTD. BARKING, vol. 32, no. 2, 1 February 1997 (1997-02-01), pages 89-93, XP004063799</p> <p>ISSN: 0144-8617</p> <p>the whole document</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1, 2, 15, 18, 21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2001

Date of mailing of the international search report

05/03/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 644 066 A (THERAPEUTIQUES SUBSTITUTIVES) 14 September 1990 (1990-09-14) abstract page 1, line 1 -page 2, line 15 page 4, line 3 -page 6, line 13 page 7, line 1 -page 8, line 16 page 11, line 1 -page 25, line 18; claims 1-17 page 1 ---	1,2,5-21
X,P	FR 2 772 382 A (SOLUTIONS) 18 June 1999 (1999-06-18) abstract page 1, line 1-5 page 3, line 22 -page 4, line 8 page 5, line 1 -page 9, line 19; claims 1-14; examples 1-9; table 1 ---	1,2, 8-11, 15-21
X	FR 2 651 436 A (SANOFI SA) 8 March 1991 (1991-03-08) abstract page 3, line 25 -page 12, line 8; claims 1-8; examples 1,2 ---	1,2,15, 18,21
X	FR 2 555 589 A (CHOAY SA) 31 May 1985 (1985-05-31) abstract; table 1 ---	1,2,15, 18-21
X	WO 95 26736 A (UNIV PARIS VAL DE MARNE ;BARRITAU LT DENIS (FR); CARUELLE JEAN PIER) 12 October 1995 (1995-10-12) abstract claims 1-15; examples 1,4,5; tables 1,7,8 ---	1,2, 8-18,21
X	LETOURNEUR, DIDIER ET AL: "Antiproliferative capacity of synthetic dextrans on smooth muscle cell growth: The model of derivatized dextrans as heparin-like polymers" J. BIOMATER. SCI., POLYM. ED. (1993), 4(5), 431-44 , 1993, XP000978203 the whole document ---	1,2, 8-11, 15-21
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 197505 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1975-08052W XP002157354 & JP 49 025120 A (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD), 6 March 1974 (1974-03-06) abstract ---	1-5,7, 15,18,21

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 00/01658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 657 782 A (THERAPEUTIQUES SUBSTITUTIVES) 9 August 1991 (1991-08-09) abstract page 9, line 18 -page 14, line 9; claims 1-4 ----	1,15,18
A	BLANQUAERT ET AL: "Les CMDBS analogues fonctionnels des heparanes sulfates, utilisés comme agents de la cicatrisation osseuse" ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE,FR,MASSON, PARIS, vol. 55, no. 2, 1994, pages 121-123-123, XP002100532 ISSN: 0003-4266 abstract ----	1
A	STOCKHOLM, DANIEL ET AL: "Studies on Calpain Expression during Differentiation of Rat Satellite Cells in Primary Cultures in the Presence of Heparin or a Mimic Compound" EXP. CELL RES. (1999), 252(2), 392-400 , 1999, XP000980365 abstract ----	1,8
A	MEDDAHI ET AL: "New approaches to tissue regeneration and repair" PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE,DE,GUSTAV FISCHER, STUTTGART, vol. 190, no. 9/10, 1994, pages 923-928, XP002098415 ISSN: 0344-0338 abstract; figure 1 page 925, column 1, paragraph 8 -column 2, paragraph 4 ----	1,8
A	GAUTRON ET AL: "Injection of a dextran derivatives in adult rat skeletal muscle accelerates its regeneration" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES. SERIE III: SCIENCES DE LA VIE,NL,ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 318, no. 6, 1995, pages 671-676, XP002098424 ISSN: 0764-4469 abstract ----	1,8
A	MAUZAC, M. ET AL: "Anticoagulant activity of dextran derivatives. Part I: synthesis and characterization" BIOMATERIALS (GUILDFORD, ENGL.) (1984), 5(5), 301-4, XP000876841 abstract; figures 1,3,4; table 1 ----	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 00/01658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHAUBET F ET AL: "Synthesis and structure-anticoagulant property relationships of functionalized dextrans: CMDBS"</p> <p>CARBOHYDRATE POLYMERS, GB, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS LTD. BARKING, vol. 28, no. 2, 1995, pages 145-152, XP004034410</p> <p>ISSN: 0144-8617</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-21

Continuation of Box I.2

Claims 1-21 of the present application concern a wide variety of compounds/therapeutic uses. However, a support basis as defined by PCT Article 5 can be found for only a limited number of said compounds/therapeutic uses. In the present case, the claims are so lacking in support basis and the disclosure of the invention in the description so limited that it is not possible to carry out any meaningful search covering the whole spectrum claimed. Consequently, the search was limited to those parts of the claims which have a support basis and a disclosure, that is those parts concerning compounds/therapeutic uses specifically described in Table 1 of the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the line of conduct adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter in respect of which no search has been carried out. This attitude will remain unchanged, notwithstanding whether the claims have been modified or not, either after the search report has been received, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01658

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2644066	A	14-09-1990	AT 106743 T	15-06-1994
			AU 5283890 A	09-10-1990
			CA 2048638 A	10-09-1990
			DE 69009748 D	14-07-1994
			DE 69009748 T	22-09-1994
			DK 462194 T	19-09-1994
			EP 0462194 A	27-12-1991
			ES 2057544 T	16-10-1994
			WO 9010456 A	20-09-1990
			JP 4505756 T	08-10-1992
			US 5693625 A	02-12-1997
FR 2772382	A	18-06-1999	AU 1567799 A	28-06-1999
			EP 0990002 A	05-04-2000
			WO 9929734 A	17-06-1999
FR 2651436	A	08-03-1991	NONE	
FR 2555589	A	31-05-1985	AT 74929 T	15-05-1992
			AT 110391 T	15-09-1994
			CA 1231334 A	12-01-1988
			DE 3485658 A	21-05-1992
			DE 3486341 D	29-09-1994
			DE 3486341 T	04-05-1995
			EP 0146455 A	26-06-1985
			EP 0428182 A	22-05-1991
			JP 1900062 C	27-01-1995
			JP 6025202 B	06-04-1994
			JP 60135401 A	18-07-1985
			US 4740594 A	26-04-1988
WO 9526736	A	12-10-1995	FR 2718026 A	06-10-1995
			CA 2186760 A	12-10-1995
			EP 0752862 A	15-01-1997
			JP 10503472 T	31-03-1998
			US 5852003 A	22-12-1998
JP 49025120	A	06-03-1974	JP 1117138 C	15-10-1982
			JP 57008122 B	15-02-1982
FR 2657782	A	09-08-1991	AT 152912 T	15-05-1997
			CA 2075291 A	07-08-1991
			DE 69126129 D	19-06-1997
			DE 69126129 T	11-12-1997
			DK 514449 T	15-12-1997
			EP 0514449 A	25-11-1992
			ES 2103799 T	01-10-1997
			WO 9112011 A	22-08-1991
			GR 3024357 T	28-11-1997
			JP 3018046 B	13-03-2000
			JP 5503959 T	24-06-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No

PCT/FR 00/01658

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/715 C08B37/02 A61P1/04 A61P17/02 A61P21/00
A61P27/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K C08B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>MAIGA-REVEL O ET AL: "New investigations on heparin-like derivatized dextrans: CMDBS, synergistic role of benzylamide and sulfate substituents in anticoagulant activity"</p> <p>CARBOHYDRATE POLYMERS, GB, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS LTD. BARKING, vol. 32, no. 2, 1 février 1997 (1997-02-01), pages 89-93, XP004063799</p> <p>ISSN: 0144-8617</p> <p>le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1,2,15, 18,21</p>



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/03/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

A. Jakobs

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 644 066 A (THERAPEUTIQUES SUBSTITUTIVES) 14 septembre 1990 (1990-09-14) abrégé page 1, ligne 1 -page 2, ligne 15 page 4, ligne 3 -page 6, ligne 13 page 7, ligne 1 -page 8, ligne 16 page 11, ligne 1 -page 25, ligne 18; revendications 1-17 page 1	1,2,5-21
X,P	FR 2 772 382 A (SOLUTIONS) 18 juin 1999 (1999-06-18) abrégé page 1, ligne 1-5 page 3, ligne 22 -page 4, ligne 8 page 5, ligne 1 -page 9, ligne 19; revendications 1-14; exemples 1-9; tableau 1	1,2, 8-11, 15-21
X	FR 2 651 436 A (SANOFI SA) 8 mars 1991 (1991-03-08) abrégé page 3, ligne 25 -page 12, ligne 8; revendications 1-8; exemples 1,2	1,2,15, 18,21
X	FR 2 555 589 A (CHOAY SA) 31 mai 1985 (1985-05-31) abrégé; tableau 1	1,2,15, 18-21
X	WO 95 26736 A (UNIV PARIS VAL DE MARNE ;BARRITAU LT DENIS (FR); CARUELLE JEAN PIER) 12 octobre 1995 (1995-10-12) abrégé revendications 1-15; exemples 1,4,5; tableaux 1,7,8	1,2, 8-18,21
X	LETOURNEUR, DIDIER ET AL: "Antiproliferative capacity of synthetic dextrans on smooth muscle cell growth: The model of derivatized dextrans as heparin-like polymers" J. BIOMATER. SCI., POLYM. ED. (1993), 4(5), 431-44 , 1993, XP000978203 le document en entier	1,2, 8-11, 15-21

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Je Internationale No

PCT/FR 00/01658

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 197505 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1975-08052W XP002157354 & JP 49 025120 A (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD), 6 mars 1974 (1974-03-06) abrégé	1-5,7, 15,18,21
X	FR 2 657 782 A (THERAPEUTIQUES SUBSTITUTIVES) 9 août 1991 (1991-08-09) abrégé page 9, ligne 18 -page 14, ligne 9; revendications 1-4	1,15,18
A	BLANQUAERT ET AL: "Les CMDBS analogues fonctionnels des heparanes sulfates, utilisés comme agents de la cicatrisation osseuse" ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE,FR,MASSON, PARIS, vol. 55, no. 2, 1994, pages 121-123-123, XP002100532 ISSN: 0003-4266 abrégé	1
A	STOCKHOLM, DANIEL ET AL: "Studies on Calpain Expression during Differentiation of Rat Satellite Cells in Primary Cultures in the Presence of Heparin or a Mimic Compound" EXP. CELL RES. (1999), 252(2), 392-400 , 1999, XP000980365 abrégé	1,8
A	MEDDAHI ET AL: "New approaches to tissue regeneration and repair" PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE,DE,GUSTAV FISCHER, STUTTGART, vol. 190, no. 9/10, 1994, pages 923-928, XP002098415 ISSN: 0344-0338 abrégé; figure 1 page 925, colonne 1, alinéa 8 -colonne 2, alinéa 4	1,8
A	GAUTRON ET AL: "Injection of a dextran derivatives in adult rat skeletal muscle accelerates its regeneration" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES. SERIE III: SCIENCES DE LA VIE,NL,ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 318, no. 6, 1995, pages 671-676, XP002098424 ISSN: 0764-4469 abrégé	1,8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Je Internationale No

PCT/FR 00/01658

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>MAUZAC, M. ET AL: "Anticoagulant activity of dextran derivatives. Part I: synthesis and characterization" BIOMATERIALS (GUILDFORD, ENGL.) (1984), 5(5), 301-4, XP000876841 abrégé; figures 1,3,4; tableau 1 ---</p>	1
A	<p>CHAUBET F ET AL: "Synthesis and structure-anticoagulant property relationships of functionalized dextrans: CMDBS" CARBOHYDRATE POLYMERS, GB, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS LTD. BARKING, vol. 28, no. 2, 1995, pages 145-152, XP004034410 ISSN: 0144-8617 le document en entier -----</p>	1-21

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-21 présentes ont trait à une grande variété de composés/utilisations thérapeutiques. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre restreint de ces composés/utilisations thérapeutiques. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés/utilisations thérapeutiques spécifiquement décrites dans le tableau 1 de la description.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: de Internationale No

PCT/FR 00/01658

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2644066 A	14-09-1990	AT 106743 T	15-06-1994
		AU 5283890 A	09-10-1990
		CA 2048638 A	10-09-1990
		DE 69009748 D	14-07-1994
		DE 69009748 T	22-09-1994
		DK 462194 T	19-09-1994
		EP 0462194 A	27-12-1991
		ES 2057544 T	16-10-1994
		WO 9010456 A	20-09-1990
		JP 4505756 T	08-10-1992
		US 5693625 A	02-12-1997
FR 2772382 A	18-06-1999	AU 1567799 A	28-06-1999
		EP 0990002 A	05-04-2000
		WO 9929734 A	17-06-1999
FR 2651436 A	08-03-1991	AUCUN	
FR 2555589 A	31-05-1985	AT 74929 T	15-05-1992
		AT 110391 T	15-09-1994
		CA 1231334 A	12-01-1988
		DE 3485658 A	21-05-1992
		DE 3486341 D	29-09-1994
		DE 3486341 T	04-05-1995
		EP 0146455 A	26-06-1985
		EP 0428182 A	22-05-1991
		JP 1900062 C	27-01-1995
		JP 6025202 B	06-04-1994
		JP 60135401 A	18-07-1985
		US 4740594 A	26-04-1988
WO 9526736 A	12-10-1995	FR 2718026 A	06-10-1995
		CA 2186760 A	12-10-1995
		EP 0752862 A	15-01-1997
		JP 10503472 T	31-03-1998
		US 5852003 A	22-12-1998
JP 49025120 A	06-03-1974	JP 1117138 C	15-10-1982
		JP 57008122 B	15-02-1982
FR 2657782 A	09-08-1991	AT 152912 T	15-05-1997
		CA 2075291 A	07-08-1991
		DE 69126129 D	19-06-1997
		DE 69126129 T	11-12-1997
		DK 514449 T	15-12-1997
		EP 0514449 A	25-11-1992
		ES 2103799 T	01-10-1997
		WO 9112011 A	22-08-1991
		GR 3024357 T	28-11-1997
		JP 3018046 B	13-03-2000
		JP 5503959 T	24-06-1993

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WHICH HAVE A HEALING OR
ANTICOMPLEMENTARY ACTION AND WHICH COMPRISE A DEXTRAN
DERIVATIVE

- 5 The present invention relates to pharmaceutical compositions which have a healing or anticomplementary action and which comprise at least one dextran derivative.
- 10 Different dextrans which are substituted by side chains carrying carboxylate and sulfonate groups have been described. In particular, dextran derivatives comprising, respectively, 83% or 110% of units substituted by carboxymethyl groups, 23% or 2.6% of
- 15 units substituted by carboxymethylbenzylamide groups, and 13% or 36.5% of units substituted by sulfonate groups (sulfonate groups carried by the carboxymethylbenzylamide units), namely RGTA9 and RGTA11, respectively, have been described for their
- 20 action, in vivo in rats, on skin repair (A. Meddahi et al., Path. Res. Pract., 1994, 190, 923-928; A Meddahi et al., Diabetes & Metabolism (Paris), 1996, 22, 274-278) and on muscle regeneration (A. Aamiri et al., Neuroscience Letters, 1995, 201, 243-246; J. Gautron et
- 25 al., C. R. Acad. Sci. Paris, Life sciences, Cell biology, 1995, 318, 671-6; A. Aamiri et al., C. R. Acad. Sci. Paris, Life sciences, Neurosciences, 1995, 318, 1037-43).
- 30 As far as skin repair is concerned, A. Meddahi et al. (*ibid*) propose making good skin wounds using collagen pieces which have been soaked with a solution of RGTA9 or RGTA11; an improvement in the speed and the quality of skin regeneration is observed under these
- 35 conditions. This improvement could be explained on the basis that the RGTA9 or RGTA11 trap, protect and release the endogenous growth factors which are naturally secreted during skin healing. Protection of

the growth factors would make it possible to avoid their being degraded by the natural proteases, thereby preserving their ability to stimulate tissue repair.

5 In the field of muscle regeneration, A. Aamiri et al. and J. Gautron et al. (*ibid*) propose injecting rats, whose rapid muscles (EDL: *Extensor Digitorum Longus*) and/or slow muscles (*soleus*) have been crushed, with a solution of RGTA11. They observe an improvement in the
10 regeneration of the muscles following this injection: the treated muscles exhibit a larger number of muscle fibers and more rapid reinnervation.

However, because of the method by which they are
15 prepared, the abovementioned RGTA9 and 11 suffer from the drawback of exhibiting an irregular distribution of chemical (carboxymethyl, carboxymethylbenzylamide and sulfonate) groups and polysaccharide chains, leading to a heterogeneous final product whose properties are
20 difficult to control.

The aim of the inventors has therefore been to select dextran derivatives which differ from the already-described compounds RGTA9 and 11 in order to provide
25 for pharmaceutical compositions which have an anticomplementary or healing action, in particular in the fields of skin, muscle, ocular or gastric mucosal healing, which more satisfactorily meet practical requirements, in particular by exhibiting an increased
30 activity, and which are suitable for administration to humans, this being in forms and at doses which are adjusted for optimum efficacy.

Thus, the inventors have developed pharmaceutical
35 compositions which have a healing and anticomplementary action and which are based on specific dextran derivatives.

The present invention relates to a pharmaceutical composition which has a healing action and which comprises:

- 5 (1) at least one dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$, in which:

D represents a polysaccharide chain, preferably consisting of linked glucoside units,

10

MC represents methylcarboxyl groups,

B represents carboxymethylbenzylamide groups,

- 15 Su represents sulfate groups (sulfation of the free hydroxyl functions carried by the glucoside units),

a, b and c represent the degree of substitution (ds), expressed in relation to the number of free hydroxyl functions in a glucoside unit of the dextran, with MC, B and Su groups, respectively; a being ≥ 0.6 , b being equal to 0 or ≥ 0.1 and c being equal to 0 or being, broadly, between 0.1 and 0.5,

- 25 (2) as well as at least one pharmaceutically acceptable excipient,

said dextran derivative being present at a unit dose of between 0.1 and 50 mg.

30

"Excipient" is understood as being any adjuvant or vehicle which is without pharmacological action but which makes it possible to manufacture, preserve or administer the pharmaceutical composition. Any pharmaceutically acceptable excipient, which is selected, for example, from the excipients which are commonly used in pharmacy, can be employed in the

35

pharmaceutical composition according to the invention having a healing action.

5 The pharmaceutical composition according to the invention thus comprises dextran derivatives which differ significantly from those described in the prior art under the designations RGTA9 and 11, in particular due to the fact that they do not comprise any sulfonate units.

10

The above-defined dextran derivatives are regarded as being copolymers which consist of imaginary subunits R-OH and R-OX, where X can be a methylcarboxylate (MC), benzylamide (B) or sulfate (Su) group, the
15 polysaccharide chain of the unsubstituted dextran being regarded as consisting of 300 imaginary R-OH subunits instead of 100 glucoside units, having regard to the fact that an unsubstituted glucoside unit comprises three free hydroxyl groups. Thus, a dextran
20 methylcarboxylate (DMC) having a degree of substitution (ds) of 1.2 in methylcarboxylate groups contains 1.20 substituted (R-MC) group [sic] and 1.80 free hydroxyl (R-OH) group [sic] per glucoside unit. It must, of course, be understood that the sum of the a, b, and c
25 degrees of substitution in the above-defined general formula $DMC_aB_bSu_c$ is less than or equal to 3.

The derivatives of the dextran of general formula $DMC_aB_bSu_c$, as defined above, can be obtained by means of
30 a process which comprises the following steps, as described in French patent 2 772 382:

a) **carboxymethylation** comprising (i) the activation of an unsubstituted dextran by bringing said dextran into
35 contact with a basic two-phase liquid water-alcohol medium for at least 1 h, while stirring, (ii) addition of monochloroacetic acid to the resulting activated product, at a temperature of between 40 and 90°C,

preferably at 60°C, the R_{MC} ratio, equal to the number of moles of monochloroacetic acid/number of moles of OH, being between 0.3 and 2, (iii) isolation, and, where appropriate, purification, of the resulting
5 dextran methylcarboxylate (DMC);

b) **coupling benzylamine to the methylcarboxylate groups** (benzylamidification) comprising (i) bringing the DMC obtained in a) into contact, for at least 2 h and in
10 acid aqueous medium, with a primary amine (benzylamine) in the presence of a water-soluble carbodiimide such as 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)carbodiimide meta-p-toluenesulfonate (CMC) or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) as
15 coupling agent, at a temperature between 0°C and 30°C, the water-soluble carbodiimide/MC molar ratio being between 0.25 and 2 and the benzylamine/MC molar ratio being between 0.25 and 2, (ii) isolation of the resulting dextran methyl carboxyl benzylamide (DMCB)
20 and, where appropriate, its purification;
this step, which is carried out in homogeneous medium and in the presence of a water-soluble carbodiimide as coupling reagent, makes it possible to control the reaction and therefore prepare the final product, this
25 latter exhibiting homogeneity in the distribution of the chain sizes, illustrated by an elution profile of the symmetrical Gaussian type in high-performance steric exclusion chromatography, and homogeneity in the distribution of the charged chemical groups,
30 illustrated by an elution profile having a single symmetrical peak in low-pressure ion exchange chromatography; then

c) **sulfation** comprising (i) the formation of a
35 trialkylammonium salt of the DMCB obtained in b), (ii) dissolution of the resulting salt in an anhydrous polar solvent, generally a Lewis base (electron donor) such as dimethyl sulfoxide (DMSO) or dimethylformamide

(DMF), and (iii) the addition, to said salt in solution, of a sulfur trioxide-based complex such as SO₃-pyridine, SO₃-triethylamine or SO₃-DMS, in solution in the same solvent, at a temperature of less than 5 70°C, the sulfur trioxide-based complex/free OHs molar ratio being between 0.25 and 12.

The dextran derivatives obtained in accordance with such a process, and which are used in the 10 pharmaceutical composition according to the invention, exhibit homogeneity in the distribution of the chain sizes, illustrated by an elution profile of the symmetrical Gaussian type in high-performance steric exclusion chromatography, and homogeneity in the 15 distribution of the charged chemical groups, illustrated by an elution profile having a single symmetrical peak in low-pressure ion exchange chromatography. These dextran derivatives are such that the distribution of the chemical groups confers a 20 specific biological property on the final product; the consequence of such a distribution is that the chemical composition of each polysaccharide chain is identical to the global chemical composition of the product. For this reason, an optimum chemical composition is 25 available for a maximum specific biological activity; there is, therefore, a direct relationship between the biological property under consideration and the global chemical composition of the product.

30 Particularly advantageously, the composition according to the invention, which composition comprises at least one dextran derivative as described above, at the abovementioned unit dose, makes it possible to obtain a particularly efficacious healing action.

35 This property is linked to the interaction between the dextran derivatives and the growth factors which are naturally secreted at an injured site, as has been

demonstrated, in particular, by A. Meddahi et al., in Journal of Biomedical Materials Research, 1996, 31, 293-297, by J. Lafont et al. in Growth factors, 1998, 16, 23-38 and by F. Blanquaert et al., in Journal of
5 Biomedical Materials Research, 1999, 44, 63-72. F. Blanquaert et al. (*ibid*) have shown that a high degree of substitution in sulfonate units is important for ensuring that a dextran derivative interacts with growth factors. Surprisingly, the dextran derivatives
10 used in the pharmaceutical composition according to the invention, and which do not comprise any sulfonate groups, are nevertheless able to protect growth factors, such as FGFs (*Fibroblast Growth Factors*), TGF- α and β (*Transforming Growth Factors*), IGFs, EGFs
15 (*Epidermal Growth factors*) and PDGFs (*Patent-Derived Growth factors*) from proteolytic degradation and in this way promote their beneficial action on healing.

The invention also relates to the use of the above-
20 defined pharmaceutical composition for preparing a medicament having healing action.

In particular, the invention relates to the use of the above-defined pharmaceutical composition for preparing
25 a medicament which has an action on the healing of the gastricmucosa, in which case the dextran derivative is preferably present in the pharmaceutical composition at a unit dose of between 1.5 and 10 mg.

30 In this use, the pharmaceutical composition, which is advantageously in the form of a gel, a gastric dressing, a syrup or a potable solution, is suitable for administration by the oral route.

35 Particularly advantageously, the dextran derivative can be enclosed in a vector which allows it to be released over an extended period or enables it to be released specifically at a given site. The enclosure can, for

example, be a gastric juice-resistant enclosure. The invention also relates to the use of the above-defined pharmaceutical composition for preparing a medicament having an action on muscle healing, in which case the
5 dextran derivative is preferably present in the pharmaceutical composition at a unit dose of between 0.5 and 50 mg.

Such a pharmaceutical composition is present, for
10 example, in the form of a gel or an ointment (for use by means of local external application), or else in the form of an isotonic solution, that is to say a solution whose osmotic pressure is the same as that of the blood. In this latter case, the pharmaceutical
15 composition is suitable for being administered by the parenteral route, for example in the form of an intramuscular injection.

The invention also relates to the use of the above-
20 defined pharmaceutical composition for preparing a medicament having an action on ocular healing, in which case the dextran derivative is preferably present in the pharmaceutical composition at a unit dose of between 0.1 and 10 mg.

25 In this use, the pharmaceutical composition is present in the form, for example, of eye drops or of an ophthalmic ointment.

30 The present invention also relates to a pharmaceutical composition which has an action on skin healing and which is suitable for being administered topically, this pharmaceutical composition comprising:

35 (1) at least one dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$ as defined above,

(2) and also at least one pharmaceutically acceptable excipient,

5 said dextran derivative being present at a concentration of less than 10% (by weight/volume).

The invention also relates to the use of such a pharmaceutical composition for preparing a medicament which has an action on skin healing and which is
10 intended to be administered topically.

In this use, the pharmaceutical composition can take the form of a paste, an ointment, an aqueous liquid, an oily liquid, an aqueous gel, an oily gel, an aerosol, a
15 foam, a microemulsion, a multiple emulsion, liposomes or nanoparticles.

"Paste" is understood as meaning an anhydrous paste, for example a paste based on propylene glycol, glycerol
20 or stearic acid. An ointment can be obtained by using polyethylene glycol, vaseline or liquid paraffin.

Said pharmaceutical composition could also, for example, take the form of a powder, that is to say a
25 lyophilizate which is suitable for being returned to the form of a solution at the time of its use.

The pharmaceutical composition having an action on skin healing according to the invention can be applied
30 topically (external local route) to the skin wound either directly or by way of a medical device such as a compress, classically a cotton or fabric compress, which is saturated with the composition according to the invention at the above-indicated concentration.

35

The present invention also relates to a pharmaceutical composition which has an anticomplementary action and which comprises:

(1) at least one dextran derivative of general formula, $DMC_aB_bSu_c$ in which:

D represents a polysaccharide chain which preferably
5 consists of linked glucoside units,

MC represents methylcarboxylate groups,

B represents carboxymethylbenzylamide groups,

10

Su represents sulfate groups (sulfation of the free hydroxyl functions carried by the glucoside units),

a, b, and c represent the degree of substitution (ds),
15 expressed in relation to the number of free hydroxyl functions in a glucoside unit of the dextran, with MC, B and Su groups, respectively; a being ≥ 0.3 , b being ≥ 0.1 and c being equal to 0 or, broadly, between 0.1 and 0.4,

20

(2) and also at least one pharmaceutically acceptable excipient,

said dextran derivative being present at a unit dose of
25 between 5 and 30 mg.

"Excipient" is understood as meaning any adjuvant or vehicle which does not have any pharmacological action but which makes it possible to manufacture, preserve or
30 administer the pharmaceutical composition. Any pharmaceutically acceptable excipient, which is selected, for example, from the excipients which are commonly used in pharmacy, can be employed in the pharmaceutical composition according to the invention
35 having an anticomplementary action.

The pharmaceutical composition according to the invention having an anticomplementary action thus

comprises dextran derivatives which are significantly different from those described in the prior art under the designations RGTA9 and 11, with a particular difference being that they do not comprise any sulfonate units.

The dextran derivatives of general formula $DMC_aB_bSu_c$ which are present in the pharmaceutical composition according to the invention having an anticomplementary action are identical to those which were previously described in connection with the pharmaceutical compositions according to the present invention having a healing action. They can, in particular, be obtained by the process described in French patent 2 772 382, in which case they exhibit a homogeneity in the distribution of the chain sizes which is illustrated by an elution profile of the symmetrical Gaussian type in high-performance steric exclusion chromatography, and a homogeneity in the distribution of the charged chemical groups which is illustrated by an elution profile having a single symmetrical peak in low-pressure ion exchange chromatography.

Particularly advantageously, the pharmaceutical composition according to the invention, which comprises at least one dextran derivative as described above, at the abovementioned unit dose, makes it possible to obtain a particularly efficacious anticomplementary action and can be used in all types of diseases or treatments which involve activation of the complement system (autoimmune diseases, graft rejections, plasma or blood dialysis, etc.).

The invention also relates to the use of the above-defined pharmaceutical composition having an anticomplementary action for preparing a medicament having an anticomplementary action.

In this use, the pharmaceutical composition advantageously takes the form of an isotonic solution. It is then administered by injection (for example an intravenous or intramuscular injection).

5

The present invention additionally relates to a dressing, characterized in that it is saturated with the pharmaceutical composition having an action on skin healing, which composition is suitable for topical administration, as described above.

10

The bounds of the present invention would not be overstepped by, if necessary, adding pharmaceutically acceptable additives, such as preservatives, antioxidants, antibacterial agents, penetration factors, dyes, sweeteners and flavorings, and also one or more other active principles, for example an antibiotic, to the above-described pharmaceutical compositions having a healing action or an anticomplementary action.

15

20

The pharmaceutical compositions according to the invention having a healing or anticomplementary action can be used both in human health and in animal health (that is, within the context of a veterinary usage).

25

The abovementioned unit doses for the pharmaceutical compositions according to the invention having a healing or anticomplementary action are given with respect to an adult individual weighing approximately 70 kg; however, it will, of course, be understood that the skilled person will adjust these doses in accordance with the weight, the age and the pathology or the symptoms of the individual.

30

35

Apart from the abovementioned provisions, the invention additionally comprises other provisions which will be evident from the description which follows and which

refers to exemplary embodiments of the process to which the present invention relates and to the attached drawings in which:

5 - Figure 1 diagrammatically illustrates the structure of a dextran which is substituted by the different chemical groups which are attached to the glucoside units; the position of the substituent on the different carbons of the glucoside-based units is shown in
10 position 2, by way of example;

- Figure 2 illustrates the anticomplementary activity of a dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$; in this figure, the CH50 (%), which is measured as
15 indicated in example 5, is depicted in terms of the time (hours);

- Figure 3 shows the healing, after 3 and 7 days (D3 and D7), of dorsal skin incisions which were
20 performed on rats, the wounds being treated either with a physiological solution (photographs in column 1) or with a solution of a dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$ (photographs in column 2).

25 It should, of course, nevertheless be understood that these examples are given solely by way of illustrating the subject matter of the invention, of which they in no way constitute a limitation.

30 **EXAMPLE 1: Absence of sulfonate groups in the different dextran derivatives of general formula $DMC_aB_bSu_c$ which are used in the pharmaceutical compositions according to the present invention.**

35 **a) Protocol**

The following desulfation protocol, which is suitable for desulfating a variety of products without removing

any sulfonate groups which may be present, was performed.

5 The product, in the form of the sodium salt (250 mg, 10 ml), is slowly stirred at room temperature with 3 ml of cation exchange resin (Amberlite® IR120 H+, 16-45 mesh, total exchange capacity: 1.9 meq/ml). After 2h, the acid solution is filtered, neutralized with pyridine (1 to 2 ml) to a pH of 6-6.5 and evaporated to dryness. 10 The resulting pyridinium salt is taken up 3 times with 10 ml of anhydrous methanol and evaporated to dryness.

15 The residue is dispersed in 25 ml of a 90:9:1 mixture of dimethyl sulfoxide (DMSO), methanol and pyridine. The solution is stirred in an oil bath, which is heated at 90°C, for 72 h. The reaction is stopped by adding 20 ml of cold double distilled water and the mixture is then neutralized with an aqueous solution of 1M NaOH. 20 The desulfated product is purified by low-pressure steric exclusion chromatography on a Séphadex® G15 column and then diafiltered through a cell equipped with a membrane having a cut-off threshold of 1000 Da. Between 160 and 210 mg of desulfated product are 25 obtained.

The products which were subjected to this protocol are dextran derivatives having the following compositions, D, MC, B, Su and S respectively representing the 30 glucoside units of the polysaccharide chain, the methylcarboxylate groups, the carboxymethylbenzylamide groups, the sulfate groups and the sulfonate groups:

A : $DMC_aB_bSu_cS_d$: $\underline{a} = 0.87$, $\underline{b} = 0.16$, $\underline{c} = 0.5$ and $\underline{d} = 0.10$,
35 B : $DMC_aB_bSu_cS_d$: $\underline{a} = 0.87$, $\underline{b} = 0.16$, $\underline{c} = 0.6$ and $\underline{d} = 0.07$,
C : $DMC_aB_bSu_cS_d$: $\underline{a} = 0.87$, $\underline{b} = 0.16$, $\underline{c} = 1.0$ and $\underline{d} = 0.05$,
D : $DMC_aB_bSu_c$: $\underline{a} = 0.81$, $\underline{b} = 0.18$ and $\underline{c} = 0.40$,
E : $DMC_aB_bSu_c$: $\underline{a} = 0.81$, $\underline{b} = 0.18$ and $\underline{c} = 0.30$,

F : DMC_aSu_c : $\underline{a} = 0.95$ and $\underline{c} = 0.48$,

G : DMC_aSu_c : $\underline{a} = 0.95$ and $\underline{c} = 0.93$

The compounds A to C, F and G correspond to reference
5 compounds, whereas the compounds D and E correspond to
dextran derivatives which are used in the
pharmaceutical compositions according to the invention.

b) Results

10

Table I represents a compilation of the contents of
sulfur, measured by elemental analysis and with respect
to 100 g of the dextran derivative, for each of the
above-described products A to G before and after
15 desulfation.

Dextran derivative	Before desulfation. Sulfur (g/100 g)	After desulfation. Sulfur (g/100 g)
A	1.91	0.43
B	2.00	0.25
C	3.00	0.15
D	1.18	0
E	0.96	0
F	1.66	0
G	2.80	0

Following desulfation, sulfur is seen to be totally
absent from products D to G, which were prepared using
20 an SO_3 -pyridine complex, whereas products A to C
exhibit a sulfur content which is significantly lower
but which is not zero. It therefore follows from these
results that the absence of sulfur corresponds to the
absence of sulfonate groups.

25

In order to confirm this result, a sodium salt of
sulfanylic acid (sodium salt of para-aniline sulfonic
acid: $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_3\text{Na}$) was coupled to a dextran
derivative of general formula DMC_a , in which $\underline{a} = 0.95$,

by following the same procedure as that previously described for coupling benzylamine to a dextran derivative carrying carboxymethyl groups. Therefore, apart from carboxymethyl groups, the resulting derivative only contains sulfonate groups. Its content of sulfur is 1.20 g/100 g. After subjecting this derivative to the above-described desulfation protocol, its sulfur content is 1.08 g/100 g. The sulfonate groups are not therefore globally affected by the desulfation process. The absence of sulfur from the dextran derivatives treated by desulfation therefore does indeed signify an absence of sulfonate groups.

It therefore follows from this example that the dextran derivatives of general formula $DMC_aB_bSu_c$ which are used in the pharmaceutical compositions according to the present invention do not possess any sulfonate groups.

EXAMPLE 2: *In-vivo* action of a dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$ on skin healing.

a) Protocol

The animals employed are New Zealand albino rabbits which are 1 year of age and which weigh from 3.5 to 4.0 kg. Two batches of animals are used, each consisting of 6 males and 6 females. The first batch is treated with a dextran derivative of general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which $\underline{a} = 0.80$, $\underline{b} = 0.20$ and $\underline{c} = 0.20$, whereas the second batch serves as control, the animals only being given a physiological solution.

The protocol adopted is as follows:

- two epidermal-dermal skin wounds of 6 mm in diameter are made on either side of the vertebral axis,

- a compress, which is soaked, in accordance with the animal batches, either with a 50 $\mu\text{g/ml}$ solution of the abovementioned dextran derivative in a PBS buffer, or with a physiological solution, is applied twice daily
5 to the skin wounds,

- the wounds and the general state of the animals are examined daily, with the progress of the healing being monitored by taking samples from the wounds at D2, D4,
10 D6, D8, D10, D15 and D30 (the healing process is considered in days from the date on which the skin wounds are made),

- the samples are prepared in the form of sections and
15 are analyzed by studying them histologically.

b) Results

The different histological phenomena which are observed
20 are summarized in tables II to IV below.

Table II summarizes the state of the extracellular matrix in terms of the number of days of healing, in accordance with the following criteria: presence of
25 inflammatory cells and fibroblasts (0: absence of these cells; +, ++ and +++: presence of these cells, with their number increasing as the number of + signs increases) and characteristics of the blood vessels (+: presence of vessels; 0: absence of vessels; high:
30 vessels studied in the upper part of the histological section; low: vessels studied in the lower part of the histological section, corresponding to the part which is closest to the dermis).

Table II: Extracellular matrix

Days of healing	Inflammatory cells		Fibroblasts		Vessels (vs)	
	Treated animals	Control	Treated animals	Control	Treated animals	Control
2	+	+++	+	0	0	0
4	+	++	++	+	high: rounded vs low: mature vs	high: 0 low: vs directed toward the top of the wound
6	0	++	+++	++	mature vs	High: elongated and mature vs
15	0	0	+	++	+	+
30	0	0	+	+	few vs	few vs

It is evident from table II that the extracellular matrix matures to a greater extent, and at an early stage, in the animals treated with the dextran derivative than in the control group. In particular, the inflammatory cells are less numerous in the wounds treated with the dextran derivative as compared with the untreated wounds, which display a persistence of the inflammatory phenomenon. In the wounds treated with the dextran derivative, it is also noted that, apart from appearing at an early stage, the fibroblasts are orientated and produce a more substantial extracellular matrix.

Table III summarizes the state of the epidermis, when it is present, in terms of the number of days of healing, with the term "migration" indicating initiation of the reconstruction of the epidermis by means of keratinocyte migration.

Table III: Epidermis.

Days of healing	Treated animals	Control
2	absence	absence
4	migration	migration
6	reconstituted and differentiated	migration
15	mature	reconstituted and in maturation
30	mature	mature

Classically, regeneration of the epidermis involves migration of the cells of the dermis, followed by a reconstruction phase during which the cells proliferate, then maturation of the regenerated epidermis. It is evident from table III that the epidermis is reconstructed markedly more rapidly in the animals treated with the dextran derivative than in the animals of the control group.

Table IV below summarizes the kinetics of the appearance of the growth factor TGF β (*Transforming Growth Factor*) within the wounds in terms of the number of days of healing (0: absence of TGF β ; +, ++ and +++: presence of TGF β , in a quantity which is higher the greater the number of the + signs).

Table IV: Kinetics of the appearance of the growth factor TGF β .

Days of healing	Treated animals	Control
2	0	0
4	+++	+
6	+	++
15	0	0
30	0	0

It is evident from table IV that the kinetics of the appearance of the growth factor TGF β differs in the

animals treated with a dextran derivative as compared with the untreated animals: TGF β appears in large quantity from D4 onward in the treated animals whereas it only appears substantially on D6 in the untreated animals and then only in lower quantity.

EXAMPLE 3: Different protocol for assessing the in-vivo action of a dextran derivative of the general formula DMC_aB₆Su_c on skin healing.

10

a) Protocol

The animals employed are 13-week-old "hairless" rats on which dorsal skin incisions of 6 cm in length are made. Four subcutaneous stitches using resorbable twisted thread (polyglatine 910, Vicryl®, size 5/0, ETHICON, France), which are spaced at distances of 1.5 cm from each other, are inserted in order to enable the edges of the incision to be brought together and opposed.

20

The animals are divided up into two groups:

- a first group of 10 rats is treated with a 50 μ g/ml solution, in a PBS buffer, of a dextran derivative of the general formula DMC_aB₆Su_c in which a = 0.65, b = 0.12 and c = 0.33,

- a second group of 10 rats, which serves as the negative control and which is only treated with a physiological solution.

30

The wounds are treated once daily for 4 days with the abovementioned solutions by means of topical application using a compress which is soaked in said solutions. Two hours after having been treated, the wounds are covered with a sterile dressing. A study of the resistance of the scars to traction is carried out after 3 and 7 days (D3 and D7) using small skin strips

35

which are removed from the wound. A tensiometer is employed to measure the maximum traction (in grams) exerted on these skin samples prior to rupture.

5 b) Results

The resistance of the wounds to rupture on D3 and D7 is as follows:

10 - wounds treated with the dextran derivative:
1 500 grams (D3) and 2 200 grams (D7),

- wounds treated solely with a physiological solution:
900 grams (D3) and 1 200 grams (D7).

15

Figure 3 shows photographs of the wounds which were only treated with a physiological solution (photographs in column 1) and of the wounds which were treated with the solution of the dextran derivative (photographs in column 2). A healing of much better quality is noted when the wounds are treated with the dextran derivative as compared with the wounds in the control animals.

25 **EXAMPLE 4: In-vivo action of a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ on gastric healing.**

a) Protocol

30 The animals employed are 12-week-old male Sprague-Dawley rats weighing from 200 to 250 g. Three batches of animals are used, with each consisting of 4 animals:

- the first batch is treated with a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which $\underline{a} = 0.75$, $\underline{b} = 0.25$ and $\underline{c} = 0.15$, at the rate of 50 $\mu\text{g/kg}$,

- the second batch serves as the control, with the animals being treated with a native dextran T40

(Pharmacia Fine Chemical; weight average molecular mass M_w : 37 500 g/mol; M_w/M_n : 1.7, with M_n representing the number average mass), at the rate of 50 $\mu\text{g/kg}$,

- 5 - the third batch is treated with prostaglandin E2 (Sigma; dose of 10 $\mu\text{g/kg}$), which has the effect of protecting the gastric mucosa against irritant products which induce a local inflammatory reaction. This batch therefore corresponds to a positive control.

10

The dextran derivative, the native dextran and the prostaglandin E2 are dissolved in physiological saline and administered orally to the animals.

- 15 The animals are sacrificed at different stages of healing, namely on D2, D4, D7 and D14, with the healing process being considered on days from the date on which the gastric irritation is induced. The gastric mucosa is recovered with a view to carrying out two studies:

20

- quantification of the impairment of the gastric mucosa,

- 25 - isolation of the receptors for the following growth factors (EGF: *Epidermal Growth Factor*; PDGF *Platelet-Derived Growth Factor* and TGF: *Transforming Growth Factor*). This is because these growth factors are known to play an important role in gastric healing: TGF and EGF control cell proliferation by binding to their
30 receptors whereas EGF promotes tissue restoration and the appearance of microvessels.

b) Results

- 35 ◦ *Impairment of the gastric mucosa.*

Table V represents a compilation of the results of the macroscopic study of the inflammatory reaction in the

gastric mucosa, with the study being effected in accordance with the following scale:

- (0) Normal mucosa.
- (+) Small superficial hemorrhagic striae.
- 5 (++) Short and broad superficial hemorrhagic striae.
- (+++)
- (++++)

Table V: Impairment of the gastric mucosa.

Days	Dextran derivative	Prostaglandin E2	Dextran T40
D2	++	++	+++
D4	+	+	+++
D7	+	+	++
D14	0	0	++

10

It can be seen from table V that the dextran derivative exerts effects which are comparable to those exerted by prostaglandin E2 but which are much superior to those exerted by dextran T40.

15

These results express the fact that the dextran derivative is able to protect the endogenous growth factors which are responsible for accelerating the healing of the gastric mucosa.

20

◦ *Growth factor receptors.*

Gastric healing is evidenced by an increase in receptors for two growth factors: EGF and PDGF. On day 25 D4, the group treated with the dextran derivative exhibits from 1.7 to 1.8 times more receptors for these two growth factors than does the group treated with dextran T40. On day D7, the quantity of receptors for these two growth factors is 3 times greater in the 30 group treated with the dextran derivative than in the group treated with dextran T40.

EXAMPLE 5: In-vivo action of a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ on muscle healing.

a) Protocol

- 5 The animals employed are 12-week-old male Wistar rats weighing from 200 to 300 g. Two batches of animals are used, with each consisting of 6 rats.

10 The protocol adopted is as follows: after anesthesia with ether, the muscles of the hind legs are released from the anterior compartment of the leg and injured mechanically by applying, for 10 seconds, a constant pressure along the whole of the length of the muscle using a Péan forceps maintained at the second notch.

15 The muscle is then replaced in its compartment after having been given an injection of 200 μ l of either a 20 μ g/ml solution of a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which $\underline{a} = 0.75$, $\underline{b} = 0.25$
20 and $\underline{c} = 0.15$ (right leg) or a physiological solution (left leg). The muscle is left in place for 3 minutes in order to allow the product to diffuse and the skin is then sutured.

25 The treated muscles (right and left hind legs) are removed after 7 days and frozen at -150°C . 10 μ m transverse sections are then made in the median region of the muscle. The dried sections are stained with Gomori's trichrome stain.

30

b) Results

Table VI represents a compilation of a morphometric analysis of a number of fibers and their diameter, with
35 the analysis being carried out on micrographic montages corresponding to a transverse hemisection of the muscle.

Table VI: Morphometric analysis of the muscles

	Muscle treated with the dextran derivative	Muscle treated with the physiological saline
Diameter of the muscles (mm)	6.5 ± 0.3	4.3 ± 0.2
Number of muscle fiber bundles per section	21 ± 2	11 ± 3
Number of fibers per fiber bundle	78 ± 10	65 ± 5
Density of the fibers (number/mm ²)	722 ± 52	83 ± 12

It can be seen from table VI that the muscles treated with the dextran derivative regenerate more rapidly than do the untreated muscles: the density of fibers is clearly higher than that in the muscles which were only given a physiological saline solution. The number of muscle fiber bundles, and the diameter of the muscles, provide evidence, respectively, of a muscle reorganization which is accelerated, and of a degree of muscle maturation which is improved, when the muscle is treated with the dextran derivative.

EXAMPLE 6: In-vivo action of a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ on ocular healing.

a) Protocol

20 New Zealand white rabbits (10 males and 10 females) are used, with the rabbits being 1 year old and weighing from 2.5 to 3 kg; a 5.5 mm filter soaked in a 1N solution of sodium hydroxide was placed for 60 seconds on the right eye of these rabbits, which were then divided up into 4 groups of 5 animals each:

- the first group is treated three times daily with 100 μ l of a solution containing 0.1 ng of FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor-2*);
- 5 - the second group is treated three times daily with 100 μ l of an isotonic solution containing 50 μ g of a dextran derivative/ml of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which $\underline{a} = 0.75$, $\underline{b} = 0.31$ and $\underline{c} = 0.34$;
- 10 - the third group is treated three times daily with 100 μ l of a solution containing 0.1 ng of FGF-2 and 50 μ g of the abovementioned dextran derivative/ml;
- the fourth group (control group) is treated three
15 times daily with 100 μ l of a PBS buffer solution.

The speed of ocular healing in the four groups of animals is compared by means of histological studies carried out on days D1, D2, D4, D6 and D8.

20

b) Results

The histological studies which were carried out show that the duration of ocular healing, expressed in
25 accordance with a mean for each group of animals, is 4 days in the case of the third group, 5 days in the case of the first group, 6 days in the case of the second group and 8 days in the case of the control group. The ocular healing is therefore more rapid in the animals
30 treated with the dextran derivative than in the control group. It is also noted that the healing takes place at an earlier stage when the dextran derivative is combined with a growth factor, as compared with when the dextran derivative is used or when the growth
35 factor is used on its own, thereby demonstrating the protective and potentiating effect of the dextran derivative used in the compositions of the present invention vis-à-vis growth factors.

EXAMPLE 7: In-vivo anticomplementary action of a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$.

a) Protocol

5

The animals employed are 12-week-old Sprague-Dawley male rats weighing from 200 to 300 g. Three batches of animals are used, with each batch consisting of 5 rats:

10 - the first batch is given an injection of 500 μ l of a solution containing Sephadex® G25 at the rate of 20 μ g (Sephadex® is an activator of the alternative pathway of the complement system in humans),

15 - the second batch is given an injection of 500 μ l of a solution containing Sephadex® G25 at the rate of 20 μ g and 50 μ g of native dextran (40 000 g/mol),

20 - the third group is given an injection of 50 μ l of a solution containing Sephadex® G25 at the rate of 20 μ g and 50 μ g of a dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which $\underline{a} = 0.60$, $\underline{b} = 0.35$ and $\underline{c} = 0.25$.

25 Lambda-carrageenan can also be used as an activator of the complement system in place of the Sephadex® in accordance with the following protocol, which leads to the same results as those given below:

30 - the first batch of animals is given an injection of 200 μ l of a 1% (m/V) solution of lambda-carrageenan in 0.9% of NaCl,

35 - the second batch of animals is given an injection of 200 μ l of this solution of lambda-carrageenan followed (30 minutes later) by an injection of 100 μ l of the dextran derivative,

- the third batch of animals is given an injection of 200 μ l of this solution of lambda-carrageenan followed (30 minutes later) by an injection of 100 μ l of a 0.9% saline solution.

5

Cleavage of the C3 protein is determined by means of immunoelectrophoresis using an anti-C3 antibody.

10 The anticomplementary action is studied by means of a hemolytic or CH50 assay, in accordance with a protocol in which the serum of the rats, withdrawn at different time intervals, is activated by sheep erythrocytes which are sensitized by rabbit antibodies directed against sheep red blood cells (EA). By definition, one
15 CH50 unit corresponds to the concentration of complement proteins (contained in one milliliter of serum) which is capable of inducing the hemolysis of 50% of 2×10^7 activated EAs in a reaction medium where the volume, the temperature and the reaction time are
20 kept constant. The number of hemolytic sites per cell is calculated.

b) Results

25 An immunoelectrophoresis using an anti-C3 antibody, carried out on the serum of the rats which were given the dextran derivative (the third batch of animals), does not show any cleavage of the C3 protein, contrary to the sera of the rats which were given the native
30 dextran and/or the Sephadex® (first and second batches of animals).

The native dextran did not have any effect on inhibition of the activation of the complement.

35

The dextran derivative which is used in the pharmaceutical composition according to the invention induces very rapid inhibitory action of the complement,

as shown in figure 2, which depicts the CH50 (%) plotted against time (hours). This continues for 4 hours after the injection. The CH50 returns to its initial level 20 hours after the injection.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition which has a healing action and which comprises:

5

(1) at least one dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which:

10

D represents a polysaccharide chain, preferably consisting of linked glucoside units,

MC represents methylcarboxylate groups,

15

B represents carboxymethylbenzylamide groups,

Su represents sulfate groups (sulfation of the free hydroxyl functions carried by the glucoside units),

20

a, b and c represent the degree of substitution (ds), expressed with respect to the number of free hydroxyl functions in a glucoside unit of the dextran, with MC, B and Su groups, respectively; with a being ≥ 0.6 , b being equal to 0 or ≥ 0.1 and c being equal to 0 or broadly, between 0.1 and 0.5,

25

(2) and at least one pharmaceutically acceptable excipient,

30

with said dextran derivative being present at a unit dose of between 0.1 and 50 mg.

35

2. The use of the pharmaceutical composition as claimed in claim 1 for preparing a medicament having a healing action.

3. The use of the pharmaceutical composition as claimed in claim 1 for preparing a medicament having an action on the healing of the gastric mucosa.
- 5 4. The use as claimed in claim 3, characterized in that the unit dose of said dextran derivative is between 1.5 and 10 mg.
- 10 5. The use as claimed in claim 3 or claim 4, characterized in that said pharmaceutical composition is present in the form of a gel, a gastric dressing, a syrup or a potable solution.
- 15 6. The use as claimed in any one of claims 3 to 5, characterized in that said dextran derivative is enclosed in a vector.
- 20 7. The use as claimed in any one of claims 3 to 6, characterized in that said pharmaceutical composition is adapted for oral administration.
- 25 8. The use of the pharmaceutical composition as claimed in claim 1 for preparing a medicament having an action on muscle healing.
- 30 9. The use as claimed in claim 8, characterized in that the unit dose of said dextran derivative is between 0.5 and 50 mg.
- 35 10. The use as claimed in claim 8 or claim 9, characterized in that said pharmaceutical composition is present in the form of a gel, an ointment or an isotonic solution.
11. The use as claimed in any one of claims 8 to 10, characterized in that said pharmaceutical

composition is adapted to administration by local external application or by the parenteral route.

- 5 12. The use of the pharmaceutical composition as claimed in claim 1 for preparing a medicament having an action on ocular healing.
- 10 13. The use as claimed in claim 12, characterized in that the unit dose of said dextran derivative is between 0.1 and 10 mg.
- 15 14. The use as claimed in claim 12 or claim 13, characterized in that said pharmaceutical composition is present in the form of eye drops or an ophthalmic ointment.
- 20 15. A pharmaceutical composition which has an action on skin healing, which is adapted to topical administration and which comprises:
- (1) at least one dextran derivative of the general formula $DMC_aB_bSu_c$ in which:
- 25 D represents a polysaccharide chain, preferably consisting of linked glucoside units,
- MC represents methylcarboxylate groups,
- 30 B represents carboxymethylbenzylamide groups,
- Su represents sulfate groups (sulfation of the free hydroxyl functions carried by the glucoside units),
- 35 a, b and c represent the degree of substitution (ds), expressed with respect to the number of free hydroxyl functions in a glucoside unit of the dextran, with MC, B and Su groups, respectively;

with a being ≥ 0.6 , b being equal to 0 or ≥ 0.1
and c being equal to 0 or, broadly, between 0.1
and 0.5,

5 (2) and also at least one pharmaceutically
acceptable excipient,

with said dextran derivative being present at a
concentration of less than 10% (by weight/volume).

10

16. The use of the pharmaceutical composition as
claimed in claim 15 for preparing a medicament
which has an action on skin healing and which is
intended to be administered topically.

15

17. The use as claimed in claim 16, characterized in
that said pharmaceutical composition is present in
the form of a paste, an ointment, an aqueous
liquid, an oily liquid, an aqueous gel, an oily
20 gel, an aerosol, a foam, a microemulsion, a
multiple emulsion, liposomes or nanoparticles.

18. A pharmaceutical composition which has an
anticomplementary action and which comprises:

25

(1) at least one dextran derivative of the general
formula $DMC_aB_bSu_c$ in which:

30

D represents a polysaccharide chain, preferably
consisting of linked glucoside units,

MC represents methylcarboxylate groups,

B represents carboxymethylbenzylamide groups,

35

Su represents sulfate groups (sulfation of the
free hydroxyl functions carried by the glucoside
units),

a, b and c represent the degree of substitution (ds), expressed with respect to the number of free hydroxyl functions in a glucoside unit of the dextran, with MC, B and Su groups, respectively; with a being ≥ 0.3 , b being ≥ 0.1 and c being equal to 0 or, broadly, between 0.1 and 0.4,

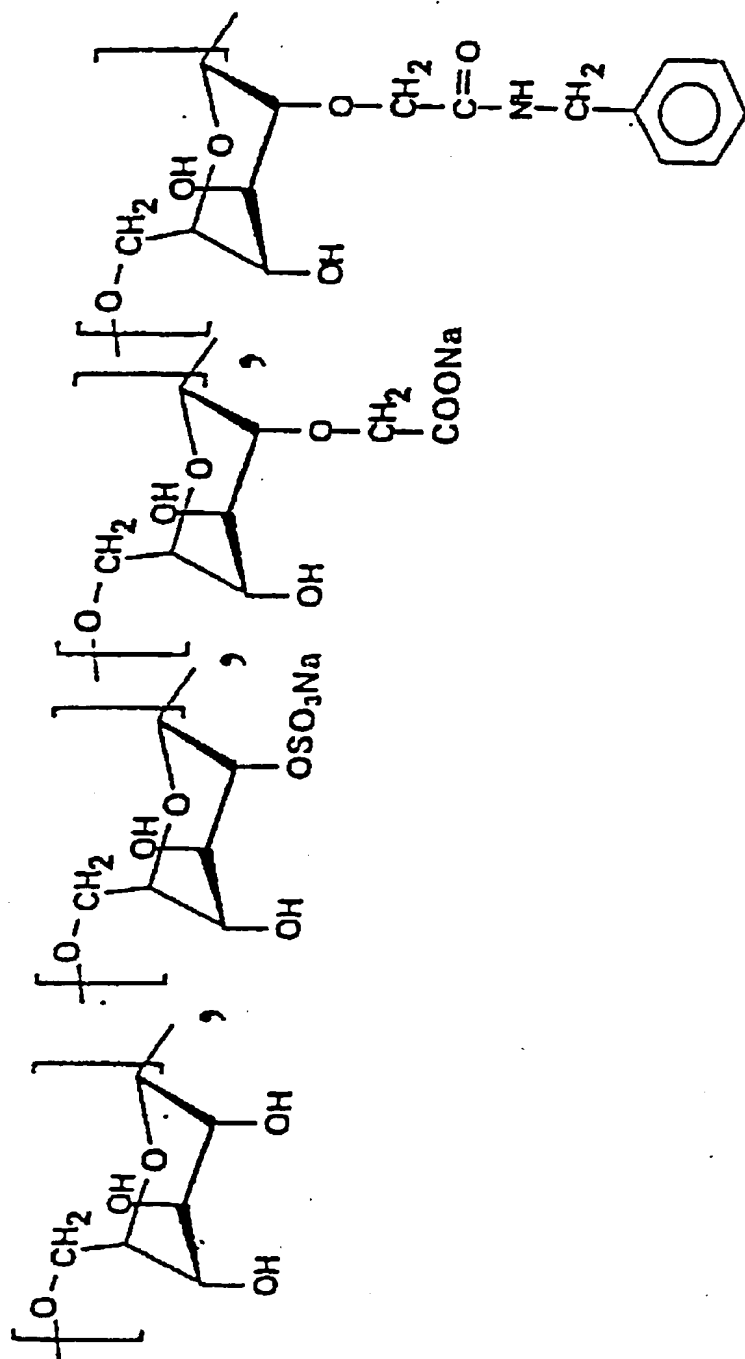
(2) and also at least one pharmaceutically acceptable excipient,

with said dextran derivative being present at a unit dose of between 5 and 30 mg.

19. The use of the pharmaceutical composition as claimed in claim 18 for preparing a medicament having an anticomplementary action.

20. The use as claimed in claim 19, characterized in that said pharmaceutical composition is present in the form of an isotonic solution.

21. A dressing, characterized in that it is soaked with the pharmaceutical composition as claimed in claim 15.

**FIGURE 1**





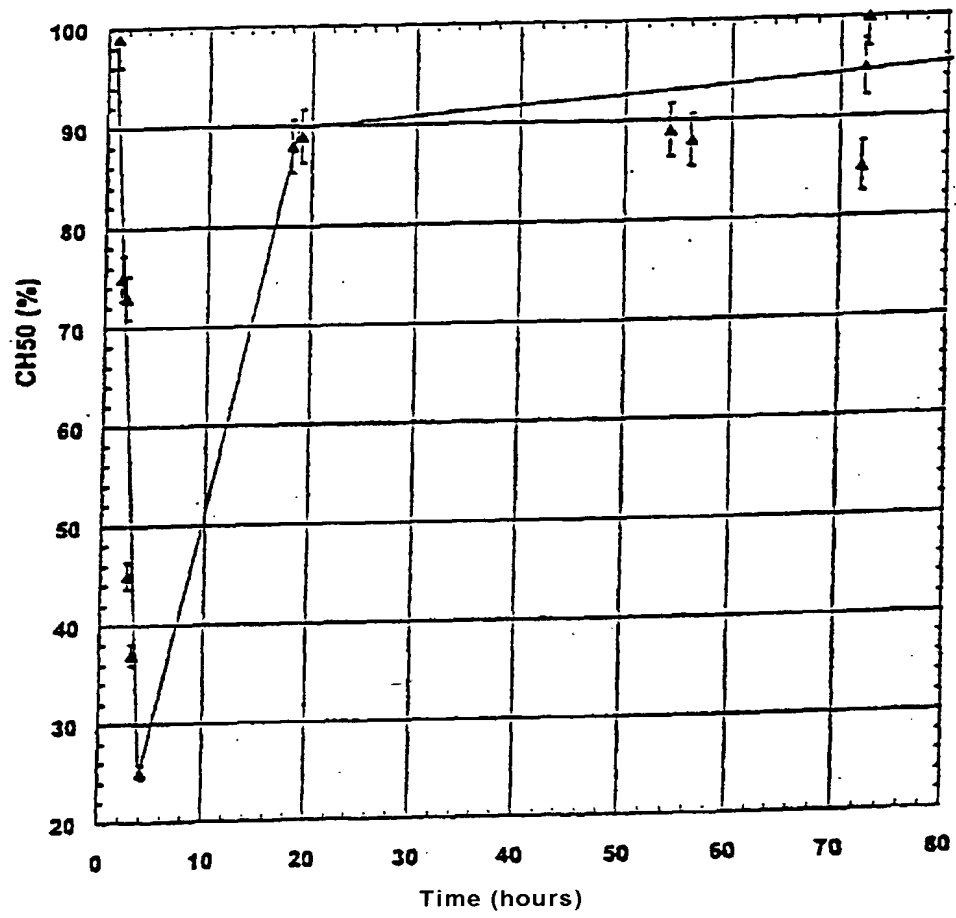
	1	2
D3		
D7		

FIGURE 3

**FIGURE 2**